

**IDENTIFICAÇÃO DA RELAÇÃO DINÂMICA ENTRE
A RESPOSTA FISIOLÓGICA À HIPOXIA
E O DESEMPENHO DESPORTIVO
DE ATLETAS DE ALTO RENDIMENTO**

JOÃO MIGUEL BECKERT RODRIGUES

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina
na Especialidade de Biomedicina
na Faculdade de Ciências Médicas**

Agosto 2016

IDENTIFICAÇÃO DA RELAÇÃO DINÂMICA ENTRE A RESPOSTA FISIOLÓGICA À HIPOXIA E O DESEMPENHO DESPORTIVO DE ATLETAS DE ALTO RENDIMENTO

João Miguel Beckert Rodrigues

Orientador

**Nuno Manuel Barreiros Neuparth, Professor Associado de Fisiopatologia
da NOVA Medical School**

Coorientador:

Francisco José Bessone Ferreira Alves, Professor Catedrático

João Pedro Bettencourt de Mello Mendes, Professor Auxiliar

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina na Especialidade em
Biomedicina**

Agosto de 2016

Índice

Lista de Figuras	iii
Lista de Quadros.....	vi
Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	x
Abstract	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. RESPOSTA FISIOLÓGICA DE ACORDO COM A INTENSIDADE DO EXERCÍCIO	1
1.1.1. DIFICULDADES NA MEDIÇÃO DO RENDIMENTO	2
1.1.2. CÁLCULO DO RENDIMENTO NOS PROTOCOLOS DE INTENSIDADE CONSTANTE	2
1.1.3. CÁLCULO DO RENDIMENTO NOS PROTOCOLOS INCREMENTAIS	3
1.2. RESPOSTA FISIOLÓGICA À HIPOXIA	5
1.3. PROBLEMA DE INVESTIGAÇÃO	6
1.4. ORGANIZAÇÃO DA TESE	8
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1. CARACTERIZAÇÃO DA PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÉNIO	9
2.1.1. NA RESPOSTA FISIOLÓGICA AO EXERCÍCIO	9
2.1.2. NA RESPOSTA FISIOLÓGICA EM HIPÓXIA.....	12
2.2. CARACTERIZAÇÃO EXPERIMENTAL DA RESPOSTA FISIOLÓGICA AO EXERCÍCIO EM ALTITUDE SIMULADA	15
2.2.1. VENTILAÇÃO	15
2.2.2. PRODUÇÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO	18
2.2.3. UTILIZAÇÃO E CONSUMO DE OXIGÉNIO.....	19
2.2.4. FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	22
2.2.5. CONCENTRAÇÃO DE LACTATO NO SANGUE	24
2.2.6. OXIGENAÇÃO ARTERIAL.....	25
2.2.7. OXIGENAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR.....	27
2.3. CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA FISIOLÓGICA POR MODELAÇÃO MATEMÁTICA	34
2.3.1. NATUREZA SISTÊMICA DA RESPOSTA FISIOLÓGICA.....	34
2.3.2. ANTECEDENTES DA MODELAÇÃO MATEMÁTICA EM FISIOLOGIA.....	37
2.4. IDENTIFICAÇÃO DAS NECESSIDADES DE INVESTIGAÇÃO.....	41
3. INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL.....	43
3.1. MATERIAL E MÉTODOS	43
3.1.1. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	43
3.1.2. MEDIDAS DE SEGURANÇA	45
3.1.3. AVALIAÇÃO NO LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA	46
3.2. RESULTADOS	52

3.2.1.	RESULTADOS DO EXERCÍCIO EM DIFERENTES ALTITUDES SIMULADAS	52
3.2.2.	EFEITO DA HIPOXÉMIA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO NA SpO_2 EM HIPOXIA	64
4.	INVESTIGAÇÃO TEÓRICA	67
4.1.	MÉTODOS	67
4.1.1.	MODELAÇÃO EM SISTEMAS DINÂMICOS.....	67
4.1.2.	ESTRUTURA DO MODELO.....	69
4.1.3.	CALIBRAÇÃO DO MODELO	75
4.1.4.	QUANTIFICAÇÃO DO ERRO DE SIMULAÇÃO	92
4.2.	RESULTADOS	93
4.2.1.	RESULTADOS DA SIMULAÇÃO DO EXERCÍCIO IncST	93
4.2.2.	RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE EXERCÍCIO E ALTITUDE.....	99
4.2.3.	OUTROS TESTES DE VALIDAÇÃO DO MODELO	102
5.	DISCUSSÃO	105
5.1.	RESPOSTAS FISIOLÓGICAS AO EXERCÍCIO	105
5.1.1.	EM ALTITUDE O EXERCÍCIO DE INTENSIDADE MODERADA APRESENTA CARACTERÍSTICAS DO EXERCÍCIO DE INTENSIDADE PESADA	106
5.1.1.	A HIPOXEMIA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO ALTERA A RESPOSTA FISIOLÓGICA EM ALTITUDE?.....	112
5.2.	MODELAÇÃO EM SISTEMAS DINÂMICOS	114
5.2.1.	O MODELO PREVÊ A RESPOSTA FISIOLÓGICA A DIFERENTES CONDIÇÕES DE EXERCÍCIO E ALTITUDE.....	114
5.2.2.	O MODELO EXPLICA A RESPOSTA FISIOLÓGICA AO EXERCÍCIO INCREMENTAL.....	115
5.2.3.	PONTOS FORTES DO MODELO.....	123
5.2.4.	LIMITAÇÕES DO MODELO	126
5.2.5.	LIMITAÇÕES LABORATORIAIS.....	127
5.2.6.	FUTUROS DESENVOLVIMENTOS	128
5.3.	CONCLUSÕES	131
6.	BIBLIOGRAFIA	132

Lista de Figuras

Fig. 3.1 Representação da avaliação em exercício incremental	47
Fig. 3.2 Representação esquemática do sistema de administração para simulação de altitude.	49
Fig. 3.3 Representação da avaliação em exercício constante de intensidade moderada e altitude simulada crescente.....	51
Fig. 3.4 Ventilação (VE) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a três níveis de altitude simulada (“1500 m”, “2500 m” e “3500 m”)	53
Fig. 3.5 Produção de CO_2 (VCO_2) e consumo de oxigénio (VO_2) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a v níveis de altitude simulada	54
Fig. 3.6 Frequência cardíaca (bpm) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a três níveis de altitude simulada.....	55
Fig. 3.7 Valores da hemoglobina e mioglobina não oxigenada (HHb) e da hemoglobina e mioglobina oxigenada (HbO_2) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a três níveis de altitude simulada.....	56
Fig. 3.8 Valores da HbTotal (hemoglobina + mioglobina), durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e três níveis de altitude simulada	57
Fig. 3.9 Valores da oximetria do tecido muscular (StO_2) e da oximetria da onda de pulso (SpO_2) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a três níveis de altitude simulada.....	58
Fig. 3.10 Produção de dióxido carbono (VCO_2) e consumo de oxigénio (VO_2) nas diferentes altitudes simuladas	59
Fig. 3.11 Quociente respiratório (RER, sem dimensões) nas diferentes altitudes simuladas no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado.....	61
Fig. 3.12 Frequência cardíaca (FC) nas diferentes altitudes simuladas no exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado	61
Fig. 3.13 Saturação de oxigénio no músculo (SrO_2) nas diferentes altitudes simuladas	62
Fig. 3.14 Hemoglobina saturada (HbO_2) da hemoglobina não saturada (HHb) nas diferentes altitudes simuladas	62
Fig. 3.15 Percepção subjetiva do esforço (RPE) nas diferentes altitudes simuladas	63

Fig. 3.16 Equivalente respiratório de O ₂ (VE/ $\dot{V}O_2$) e equivalente respiratório de CO ₂ (VE/ $\dot{V}CO_2$) nas diferentes altitudes simuladas.....	63
Fig. 3.17 Concentração de lactato nas diferentes FiO ₂	64
Fig. 3.18 Valores de SaO ₂ , durante o teste de carga constante no domínio de intensidade moderado nas altitudes “nível do mar”, “1500 m”, “2500 m” e “3500 m” do grupo <i>HIE</i> e do grupo <i>NORMOX</i>	66
 Fig. 4.1 Sistema de controlo do $\dot{V}O_2$: a) diagrama. b) simulação do comportamento do $\dot{V}O_2$ como resposta às alterações dos valores $\dot{V}O_{2ss}$	70
Fig. 4.2 Representação simplificada do modelo usando a interface gráfica do <i>software</i> de Sistemas Dinâmicos, pondo em evidência as variáveis externas, as variáveis medidas em laboratório e os grupos de relações fenomenológicas	74
Fig. 4.3 $\dot{V}O_2$ medido, $\dot{V}O_2$ simulado e resistência em ciclo ergómetro, na prova de esforço com exercício incremental (<i>IncST</i>).	76
Fig. 4.4 $\dot{V}O_2$ medido e simulados para diferentes valores do parâmetro $\dot{V}O_2$ por Watt na prova de esforço com exercício incremental (<i>IncST</i>)	77
Fig. 4.5 Sistema de controlo do ATP: a) representação estrutural, da equação (2) e Quadro 4.1 b) comportamento simulado da prova de esforço com exercício incremental (<i>IncST</i>)	79
Fig. 4.6 Sistema de controlo do ATP, com a representação estrutural da equação.....	81
Fig. 4.7 Discrepância aeróbia de ATP ($\Delta ATP_{aeróbio}$) na prova incremental do participante s22: a) taxa de presumível consumo de ATP ($ATP_{repouso} + ATP_W$) e simulação de $ATP, \dot{V}O_2$; b) valor ao longo do tempo do $\Delta ATP_{aeróbio}$ obtido pela diferença entre as duas séries temporais.....	83
Fig. 4.8 Mecanismo proposto de alteração da produção de ATP	84
Fig. 4.9 Valores de $\dot{V}O_2$ medido e simulado na prova de esforço incremental (<i>IncST</i>).	84
Fig. 4.10 Simulação da concentração de lactato sanguíneo numa prova de esforço incremental (<i>IncST</i>).....	85
Fig. 4.11 Saturação da hemoglobina e mioglobina no músculo (StO_2) medida e simulada durante uma prova de esforço incremental (<i>IncST</i>).....	87
Fig. 4.12 Fluxo muscular (\dot{Q}_m) simulado, numa <i>IncST</i>	88
Fig. 4.13 Saturação da hemoglobina (Hb) e mioglobina (Mb) no músculo (StO_2) medida e simulada numa prova de esforço incremental (<i>IncST</i>)	89

Fig. 4.14 Saturação da hemoglobina (Hb) e mioglobina (Mb) no músculo (StO_2) medida e simulada numa prova de esforço incremental (IncST), com a versão final do modelo	90
Fig. 4.15 Representação simplificada da versão final do modelo na com uso da interface gráfica do software de Sistemas Dinâmicos utilizado (Vensim® DSS)	91
Fig. 4.16 Diagrama de caixa da <i>RMSE</i> da simulação do $\dot{V}O_2$ com a versão inicial e com a versão final do modelo, numa prova de esforço incremental (<i>IncST</i>),	96
Fig. 4.17 Diagrama de caixa do componente de incerteza do erro de simulação relativo ao viés ou ao desvio para a média do $\dot{V}O_2$, com a versão inicial e com a versão final do modelo, numa <i>IncST</i>	96
Fig. 4.18 Diagrama de caixa do componente de incerteza do erro de simulação relativo à variância do $\dot{V}O_2$, com a versão inicial e com a versão final do modelo numa <i>IncST</i> ...	96
Fig. 4.19 Diagrama de caixa do componente de incerteza do erro de simulação relativo à covariância do $\dot{V}O_2$, com a versão inicial e com a versão final do modelo numa <i>IncST</i>	97
Fig. 4.20 Comportamento experimental <i>versus</i> simulado durante exercício de intensidade constante e altitude crescente de 0m, 1500 m, 2500 m e 3500 m (<i>HypoxST</i>), no caso do participante s22.....	99
Fig. 4.21 Efeito da alteração do parâmetro inicial $\dot{V}O_{2max}$ no $\dot{V}O_2$ e na <i>Ca Lact</i> numa avaliação em exercício contínuo variado (FartlekST): a) comportamento do $\dot{V}O_2$ ($L \cdot min^{-1}$), b) comportamento do <i>Ca Lact</i> ($mmol \cdot min^{-1}$)	103
Fig. 4.22 Fatores energéticos determinantes para estimar o desempenho para as atividades de resistência	104

Lista de Quadros

Quadro 3. 1 Lista dos equipamentos usados com a indicação dos principais parâmetros fisiológicos associados a esses equipamentos, modelo e fabricante	43
Quadro 3.2 Características dos participantes no projeto de investigação	46
Quadro 3.3 Valores do $\dot{V}O_2max$ e peso corporal	47
Quadro 3.4 Média dos valores médios dos dois últimos minutos de cada período de exercício de intensidade moderada.....	60
Quadro 3. 5 Caracterização da dessaturação durante o teste incremental máximo (IncST) e do grau de dessaturação durante o teste de carga constante na intensidade moderada, em hipoxia incremental (<i>HypoxST</i>)	65
Quadro 4.1 Componentes dos mecanismos de controlo fisiológico	72
Quadro 4.2 Componentes do erro de simulação da StO_2 , na simulação de uma prova de esforço incremental (<i>IncST</i>).....	90
Quadro 4.3 Valores da <i>RMSE</i> do $\dot{V}O_2$, %, nas duas simulações numa prova de esforço incremental (<i>IncST</i>)	95
Quadro 4.4 Valores da <i>RMSE</i> do $\dot{V}O_2$ e do StO_2 , nas simulações numa prova de esforço incremental (<i>IncST</i>).....	98
Quadro 4.5 Componentes do erro de simulação do $\dot{V}O_2$ e da StO_2 na simulação do exercício em altitude.....	100
Quadro 4.6 Valores da <i>RMSE</i> do $\dot{V}O_2$ e da StO_2 das simulações baseadas na versão final do modelo, nas três condições de exercício e altitude diferentes.....	101

Abreviaturas e Símbolos

acetil CoA	acetil coenzima A
ADP	adenosina difosfato
ATP	adenosina trifosfato
$[ATP_PCr]$	concentração dos fosfatos de alta energia, corresponde a $[ATP]+[PCr]$ ($mmol \cdot kg^{-1}$)
$\dot{A}TP_E$	taxa de consumo de ATP devido ao exercício, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$\dot{A}TP_{repouso}$	taxa de consumo de ATP em repouso, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$\dot{A}TP_{L_a}$	taxa de síntese de ATP pelos processos anaeróbios lácticos, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$\dot{A}TP_{\dot{V}O_2}$	taxa de síntese de ATP, pela utilização de oxigénio, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$\dot{A}TP_{por\ Watt}^{aeróbio}$	taxa de consumo de ATP por Watt, atribuído à contribuição energética aeróbia ($mmol \cdot s^{-1} \cdot W^{-1}$)
$\dot{A}TP_{por\ Watt}^{anaeróbio}$	taxa de consumo de ATP por Watt, atribuído à contribuição energética anaeróbia ($mmol \cdot s^{-1} \cdot W^{-1}$)
C_a^{Lact}	concentração de lactato no sangue ($mmol \cdot L^{-1}$)
C_m^{Lact}	concentração de lactato no músculo ($mmol \cdot L^{-1}$)
CO_2	dióxido de carbono
COX	citocromo oxidase
$d[ATP_PCr]/dt$	taxa de mudança da concentração dos fosfatos de alta energia, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$dO_{2\text{entrada}}/dt$	taxa de entrada de oxigénio no músculo, ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$dO_{2\text{saída}}/dt$	taxa de saída de oxigénio no músculo, ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$dO_{2\text{tecido}_m}/dt$	taxa de mudança de conteúdo de oxigénio no tecido muscular, ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
DVH	declínio da resposta ventilatória
$d\dot{V}O_2/dt$	taxa de mudança do consumo de oxigénio ($\dot{V}O_2$), ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1} \cdot s^{-1}$)
EPO	eritropoietina
$FADH_2$	dinucleótido de flavina e adenina
FartlekST	avaliação com intensidade contínua variada
FC	frequência cardíaca
$F_I O_2$	fração inspiratória de oxigénio (%)
Hb	hemoglobina
HbO_2	hemoglobina e da mioglobina oxigenadas
Hb_{Total}	soma de HbO_2 com HHb
HCO_3^-	bicarbonato
Hct	hematócrito
HHb	hemoglobina e da mioglobina não oxigenadas
HIE	hipoxemia induzida pelo exercício
HIF-1	fator induzido pela hipóxia 1 (<i>hypoxia-inducible factor 1</i>)
HypoxST	exercício constante de intensidade moderada com altitude simulada prova de esforço com exercício incremental
k	fator de proporcionalidade
La	lactato
\dot{L}_a^{max}	taxa máxima de glicólise, expressa como uma taxa de produção de ácido láctico ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$),
\dot{L}_{aSS}	taxa de produção de ácido láctico necessária para o exercício ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)

<i>LDH</i>	lactato desidrogenase
<i>Mb</i>	mioglobina
<i>MCT</i>	proteínas membranares monocarboxilato
<i>MMA</i>	mal de montanha agudo
<i>MSE</i>	erro quadrático médio (<i>Mean Square Error</i>)
<i>mtNOS</i>	óxido nítrico mitocondrial dependente do cálcio
N_2	azoto
<i>NADH</i>	dinucleótido de nicotinamida e adenina
<i>NIRS</i>	espectroscopia de quase-infravermelhos (<i>near-infrared spectroscopy</i>)
<i>NO</i>	óxido nítrico
<i>NORMOX</i>	grupo de participantes com resposta normoxémica
$[O_2]_{art}$	concentração de oxigénio arterial, ($mL \cdot L^{-1}$)
O_{2cap}	conteúdo de O_2 no leito vascular venoso do músculo e no capilar ($mL \cdot kg^{-1}$)
O_{2tis}	conteúdo de oxigénio no músculo ($mL \cdot kg^{-1}$)
$[O_2]_{ven}$	concentração de oxigénio venoso, ($mL \cdot L^{-1}$)
P_aCO_2	pressão parcial de CO_2 no sangue arterial (mmHg)
P_aO_2	pressão parcial de O_2 no sangue arterial (mmHg)
P_AO_2	pressão parcial de O_2 no ar alveolar (mmHg)
<i>PECP</i>	provas de esforço cardiopulmonar
<i>PCr</i>	fosfato de creatina
<i>PetCO₂</i>	valores de PCO_2 no final da expiração
<i>PetO₂</i>	valores de PO_2 no final da expiração
<i>Pi</i>	fosfato inorgânico
$P_I O_2$	pressão parcial do oxigénio no ar inspirado (mmHg)
P_mO_2	pressão parcial de O_2 mitocondrial (mmHg)
P_tO_2	pressão parcial de O_2 nos tecidos ativos (mmHg)
$P_{a-v}O_2$	pressão parcial de O_2 no trajeto arteríolo-venular (mmHg)
$\dot{Q}CO_2$	taxa de produção de CO_2 muscular
$\dot{Q}m$	perfusão muscular ou fluxo sanguíneo muscular, ($L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$\dot{Q}m/\dot{V}O_2$	ratio perfusão / utilização
<i>QR</i>	quociente respiratório
<i>r</i>	coeficiente de determinação
R^2	coeficiente de ajustamento ou semelhança entre duas séries temporais
<i>RMSE</i>	raiz do erro quadrático médio (<i>Root Mean Square Error</i>)
<i>ROS</i>	espécies reativas de oxigénio
<i>RPE</i>	escala de perceção subjetiva de esforço (<i>Ratings of perceived exertion</i>)
<i>RVH</i>	resposta ventilatória à hipoxia
SaO_2	saturação de hemoglobina no sangue arterializado (%)
$ScapO_2$	saturação de hemoglobina no capilar muscular (%)
S_mO_{2Mb}	saturação de mioglobina no tecido muscular (%)
<i>SNA</i>	sistema nervoso autónomo
S_pO_2	saturação de O_2 da Hb, por oximetria da onda de pulso, (%)
S_tO_2	saturação de O_2 no tecido muscular, calculado como $HbO_2 / HbTotal$ (%)
U^C	componente de incerteza relativo à discrepância na covariância
U^M	componente de incerteza relativo ao enviesamento ou discrepância na média

U^S	componente de incerteza relativo à discrepância na variância
$\dot{V}CO_2$	produção de dióxido de carbono ($mL \cdot min^{-1}$)
V_D/V_T	espaço morto fisiológico
$\dot{V}E$	ventilação
$VEGF$	fator de crescimento do endotélio vascular
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	equivalente respiratório do CO_2
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	equivalente respiratório do O_2
$\dot{V}L_{aSS}$	taxa de produção de lactato em estado estacionário, ($mmol \cdot s^{-1}$)
$\dot{V}O_2$	volume de O_2 por unidade de tempo, consumo de O_2 ou taxa de utilização de O_2 ($mL \cdot min^{-1}$)
$\dot{V}O_{2por Watt}$	consumo de O_2 por unidade de potência mecânica, ($mL \cdot min^{-1} \cdot W^{-1}$)
$\dot{V}O_{2m}$	consumo de O_2 nos músculos ativos ($mL \cdot min^{-1}$)
$\dot{V}O_{2max}$	consumo de O_2 máximo ($mL \cdot min^{-1}$)
$\dot{V}O_{2p}$	consumo de O_2 pulmonar, avaliado a nível dos gases respiratórios
$\dot{V}O_{2SS}$	consumo de O_2 necessário para o exercício, ($mL \cdot min^{-1}$)
$\dot{V}O_{2(t)}$	consumo de O_2 no instante t , ($mL \cdot min^{-1}$)
$\dot{V}O_{2repouso}$	consumo de O_2 em repouso ($mL \cdot min^{-1}$)
VS	volume sistólico
“W”	intensidade do exercício, (W)
$\Delta_{ATP}^{aeróbio}$	discrepância aeróbia da taxa de ATP ($mmol \cdot s^{-1}$)
$\tau_{\dot{V}O_2}$	tempo de ajustamento do $\dot{V}O_2$, (s)

Resumo

TÍTULO: Identificação da relação dinâmica entre a resposta fisiológica à hipoxia e o desempenho desportivo de atletas de alto rendimento.

A atividade física tem um impacto benéfico na saúde das populações e existem programas para a sua promoção, com medidas transversais dos setores da saúde, educação e desporto. Os programas de promoção da atividade física estão assentes em recomendações genéricas de prescrição do exercício, que tomam em consideração os domínios de intensidade estabelecidos pela relação entre a intensidade do exercício e a tolerância ao esforço.

A determinação dos domínios de intensidade como moderado, pesado e severo acarreta erros e imprecisões que restringem a aplicabilidade das prescrições genéricas, sobretudo no caso dos atletas de alto rendimento e dos indivíduos com acentuada limitação da capacidade funcional. Deste modo, torna-se necessário desenvolver instrumentos capazes de melhorar a previsão da resposta fisiológica ao exercício.

O exercício em altitude pode ter interesse terapêutico em condições de saúde associadas ao sedentarismo e é utilizado como adjuvante ergogénico em desportistas de alto rendimento. No entanto, constata-se grande variabilidade individual na resposta à hipoxia e persistem dúvidas quanto à janela terapêutica.

O objetivo deste trabalho é desenvolver um modelo capaz de prever a resposta fisiológica em diferentes condições de exercício e altitude. Dada a natureza sistémica da resposta fisiológica, com relações não lineares e interações mútuas entre as variáveis, ciclos de realimentação e atrasos no tempo, a modelação matemática em sistemas dinâmicos é a abordagem indicada. O modelo da resposta fisiológica ao exercício é construído com base nos princípios da física e da fisiologia e utiliza a matemática como linguagem para exprimir as propriedades identificadas experimentalmente. As simulações efetuadas pelo modelo são, por sua vez, validadas pelas experiências e medições. São feitas correções ao modelo e novas previsões, até o modelo ser dado por concluído.

As experiências em laboratório permitem-nos também responder a questões fisiológicas sobre a influência da altitude nos domínios de intensidade (*“O exercício de intensidade moderada apresenta, em altitude, características do exercício de intensidade pesada?”* Questão 1) e sobre a variabilidade da resposta à hipoxia, fundamentada na incidência

esperada de 10 a 20% de casos de hipoxemia induzida pelo exercício (*HIE*) (“*A hipoxemia induzida pelo exercício (HIE) altera a resposta fisiológica em altitude?*” Questão 2)

O modelo permite-nos responder a questões teóricas sobre a sua validade estrita como “*O conjunto de inter-relações expressas pelo modelo matemático explica a resposta fisiológica ao exercício de intensidade incremental?*” (Questão 3) e sobre a validade alargada como “*O modelo matemático permite prever a resposta fisiológica em diferentes condições de exercício e altitude?*” (Questão 4).

MATERIAL E MÉTODOS

Trinta atletas realizaram uma prova de esforço cardiopulmonar (*IncST*), para determinar os domínios de intensidade do exercício. Destes atletas, dez realizaram uma segunda avaliação com exercício contínuo variado (*FartlekST*), com patamares sucessivos de exercício constante no domínio moderado, pesado, moderado e severo. Os restantes vinte atletas realizaram uma avaliação com exercício constante no domínio moderado com períodos de seis minutos de duração, a nível do mar e nas altitudes simuladas de 1500 m, 2500 m e 3500 m (*HypoxST*). Em todas as avaliações a resposta fisiológica foi monitorizada com análise de gases ventilatórios, frequência cardíaca, ventilação, saturação arterial de O_2 e saturação de O_2 no músculo vasto interno, dada pelo quociente entre a hemoglobina oxigenada e a soma da hemoglobina oxigenada com a não oxigenada (S_tO_2), medida com uma sonda de espectrometria de quase infravermelhos (*NIRS*). Nas avaliações *FartlekST* e *HypoxST*, foi ainda monitorizada a concentração do lactato sanguíneo, com recolha de sangue capilar.

O modelo matemático da resposta fisiológica ao exercício foi adaptado para a plataforma informática escolhida, com base nas propostas de outros autores. O modelo foi desenvolvido e calibrado com os dados de apenas um participante, num processo iterativo de validação das simulações e de melhoria na estrutura do modelo. O modelo foi validado formalmente com os dados de todos os 30 participantes.

RESULTADOS

Os resultados indicam que, no exercício de intensidade **moderada** na altitude simulada de 3500 m, a ventilação ($\dot{V}E$), frequência cardíaca (FC), produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$), quociente respiratório (QR) e lactato têm aumentos semelhantes aos verificados no exercício de intensidade **pesada** ao nível do mar, enquanto o consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$)

permanece constante. Os participantes com *HIE* obtêm valores de saturação arterial de O_2 (S_aO_2) menos baixos no exercício em altitude simulada de 3500 m.

O modelo matemático da resposta fisiológica ao exercício foi validado nos testes de estrutura e nos testes de comportamento, com realce para a comparação ponto a ponto dos valores obtidos nas medições laboratoriais com os valores simulados, nas diferentes condições de exercício e altitude. Os erros de simulação do $\dot{V}O_2$ na condição *IncST* (*RMSE* de $3,64 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$), *HypoxST* (*RMSE* de $7,12 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) e *FartlekST* (*RMSE* de $7,14 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$), apresentam magnitude semelhante aos erros de simulação da S_tO_2 com *RMSE* de 6,55% na *IncST*, 7,02% na *HypoxST* e 9,07% na *FartlekST*.

DISCUSSÃO

O desempenho do modelo é adequado para simular a resposta fisiológica em diferentes condições de exercício e altitude porque os erros de simulação do $\dot{V}O_2$ são da ordem de grandeza do erro de medição de $\pm 200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ reportado para o $\dot{V}O_2$.

As propostas inovadoras introduzidas no modelo são o cálculo do rendimento energético e o cálculo do fluxo muscular (\dot{Q}_m). As simulações demonstram que o rendimento energético está dependente de forma não linear da intensidade do exercício e este pode ser calculado, com razoável confiança, como proposto no modelo, considerando a contribuição dos processos aeróbios e anaeróbios. No nosso modelo, o \dot{Q}_m é função da taxa metabólica aeróbia, expressa pelo $\dot{V}O_2$. Como o modelo tem em consideração a concentração de O_2 no sangue arterial, permite estudar o efeito da hipoxemia na alteração do “valor crítico da PO_2 capilar”, como acontece na altitude e na anemia. Assim, o modelo permite antecipar como quocientes baixos de $(dO_{2\text{entrada}}/dt)/\dot{V}O_2$ desencadeiam aumentos de contribuição anaeróbia e produção de lactato e sejam uma limitação à contribuição energética aeróbia máxima.

Desta forma, tanto o mecanismo de controlo da entrada de O_2 no músculo como o mecanismo de controlo da refosforilação do ATP são importantes para a compreensão das alterações metabólicas em altitude.

De acordo com os dados experimentais, o custo de O_2 por Watt em altitude permanece constante, pelo que a resposta aguda à privação de oxigénio em exercício não desencadeia um mecanismo de poupança de oxigénio. Contudo, o rendimento diminui, devido à maior contribuição energética não aeróbia.

Como o exercício no domínio de intensidade moderado a 3500 m apresenta características metabólicas do exercício pesado, sem aumento do $\dot{V}O_2$, as alterações metabólicas da intensidade moderada para a pesada atribuem-se ao PO_2 capilar abaixo do valor crítico. Estes factos sugerem um mecanismo de regulação comum da PO_2 nos tecidos, tanto para uma perturbação resultante do aumento do $\dot{V}O_2$ como resultante da diminuição da P_aO_2 .

Os valores de saturação arterial de O_2 (S_aO_2), menos baixos no exercício em altitude simulada nos participantes com *HIE*, podem ser explicados pela alteração da resposta hipoxica por efeito de pré-condicionamento. Admitimos que os atletas com *HIE* reproduzam a condição de hipoxemia nas múltiplas situações de treino intenso, como agressão recorrente, o que modifica a resposta por um mecanismo de adaptação. Este estudo confirma a suscetibilidade individual nos diferentes níveis da cascata de O_2 , perante alterações da P_lO_2 e evidencia a importância da modelação da resposta ventilatória à hipoxia na homeostase do oxigénio.

CONCLUSÕES

Os resultados indicam que o modelo matemático desenvolvido neste projeto é adequado para a previsão da resposta fisiológica ao exercício e constitui uma explicação coerente do funcionamento do sistema fisiológico, com base nos mecanismos de regulação energética e na regulação da perfusão muscular, em exercício e em altitude.

O modelo constitui assim um instrumento para melhorar a prescrição do exercício, sobretudo nos atletas de alto rendimento e nos indivíduos com acentuada limitação da capacidade funcional.

Abstract

TITLE: Identification of the dynamic relationship between the physiological response to hypoxia and the performance of elite athletes

Physical activity has a beneficial impact on general population health and there are programs for its promotion, with measures spanning through health, education and sport sectors. Programs that promote physical activity rely on generic recommendations for exercise prescription, taking into account intensity domains, established by the relationship between the exercise intensity and tolerance.

The determination of intensity domains as moderate, heavy and severe carries error and imprecision that restrict the applicability of generic prescriptions, especially in the case of elite athletes, and individuals with a marked limitation of their functional capacity. Therefore, it is necessary to develop instruments capable of improving the prediction of the physiological response to exercise.

Exercising in altitude could have therapeutical interest in health conditions associated with sedentarianism, and is used as an ergogenic adjuvant in elite athletes. However, there is a great individual variability in the response to hypoxia, and questions still arise regarding the therapeutic window.

The objective of this work is to develop a model capable of predicting the physiological response in different exercise and altitude conditions. Given the systemic nature of the physiological response, with nonlinear relationships and mutual interactions between variables, feedback cycles and time delays, mathematical modelling in systems dynamics is the indicated approach. The model of the physiological response to exercise is built based on the principles of physics and physiology, and uses mathematics as a language to express properties that are identified experimentally. The model's simulations are, in turn, validated by the experiments and measurements. The model is corrected, new previsions and improvement cycles are established.

The experiments performed in the laboratory also allow us to answer to physiological questions on the influence of altitude on the intensity domains (“Does moderate intensity exercise present, in altitude, heavy intensity exercise characteristics?” Question 1) and on the variability of the response to hypoxia, substantiated by the expected incidence of 10

to 20% cases of exercise induced hypoxemia (EIH) (“Does exercise induced hypoxemia (EIH) change the physiological response in altitude?” Question 2).

The model allows us to answer theoretical questions regarding its strict validity such as “Do the inter-relationships expressed by the mathematical model explain the physiological response to incremental intensity exercise?” (Question 3), and regarding its broad validity such as “Does the mathematical model allow to predict the physiological response under different conditions of exercise and altitude?” (Question 4).

MATERIALS AND METHODS

Thirty athletes performed a cardiopulmonary stress test (IncST), to determine the intensity domains of exercise. Of these, ten performed a second evaluation with constant-work exercise (FartlekST), with successive plateaus of constant-work exercise in the moderate, heavy, moderate and heavy domains. The remaining twenty athletes performed an evaluation with constant-work exercise with 6 minutes of duration, at sea level, and at the simulated altitudes of 1500 m, 2500 m, and 3500 m (HypoxST). In all evaluations the physiological response was monitored with analysis of ventilatory gases, heart rate, ventilation, arterial O_2 saturation, and O_2 saturation in the *vastus medialis* muscle, calculated by the quotient between oxygenated hemoglobin and the sum of oxygenated hemoglobin with non-oxygenated (S_tO_2), measured with a near-infrared spectroscopy (NIRS) probe. In the FartlekST and HypoxST evaluations, blood lactate concentration was also monitored, with capillary blood withdrawal.

The mathematical model of the physiological response to exercise was adapted to the chosen computing platform, based on the proposals made by other authors. The model was developed and calibrated with data from a sole participant, in a iterative process of validation of the simulations, and of improvements on the structure of the model. The model was formally validated with data from all 30 participants.

RESULTS

The results indicate that, in the moderate intensity exercise at the simulated altitude of 3500 m, ventilation ($\dot{V}E$), heart rate (HR), CO_2 production ($\dot{V}CO_2$), respiratory quotient (QR) and lactate have similar increases as heavy intensity exercise at sea level, while the O_2 consumption ($\dot{V}O_2$) remains constant. EIH participants' have less lower O_2 saturation (S_aO_2) values in the exercise at the simulated altitude of 3500 m.

The mathematical model of the physiological response to exercise was validated in the structure tests and behaviour tests, with emphasis on the point-by-point comparison of the observed values at the laboratory measurements with the simulated values, at the different conditions of exercise and altitude. The $\dot{V}O_2$ simulation errors in the *IncST* condition (*RMSE* of 3,64 ml·min⁻¹·Kg⁻¹), *HypoxST* (*RMSE* of 7,12 ml·min⁻¹·Kg⁻¹) and *FartlekST* (*RMSE* of 7,14 ml·min⁻¹·Kg⁻¹), have similar magnitudes to the S_tO_2 simulation errors with *RMSE* of 6,55% at *IncST*, 7,02% at *HypoxST* and 9,07% at *FartlekST*.

DISCUSSION

The performance of the model is adequate to simulate the physiological response at different exercise and altitude conditions since the simulation errors of $\dot{V}O_2$ are of the magnitude of error of measurement of ± 200 ml·min⁻¹ reported for $\dot{V}O_2$ (Lamarra *et al.*, 1987; Rossiter *et al.*, 2000).

The innovative proposals introduced in the model are the calculation of the energetic economy and the calculation of muscular flow (\dot{Q}_m). The simulations demonstrate that the energetic economy depends non-linearly on the exercise intensity, and that it can be calculated, with reasonable confidence, as proposed in the model, taking into account the contribution of the aerobic and anaerobic processes. In our model, \dot{Q}_m is a function of the aerobic metabolism rate, expressed by $\dot{V}O_2$. Since the model takes into account the O_2 concentration in the arterial blood, it allows for the study of the effect of hypoxemia on the “critical capillary PO_2 value” change, like it happens in altitude and in anaemic conditions. Therefore, the model allows for the anticipation of how low ratios of $(dO_{2_{entry}}/dt)/\dot{V}O_2$ create increases in the anaerobic contribution and lactate production, thus rendering a limitation to the maximum aerobic energetic contribution.

Therefore, not only the control mechanism of O_2 entry in the muscle, but also the control mechanism of ATP rephosphorilation are important for the understanding of the metabolic changes occurring in altitude.

According to the experimental data, O_2 cost per Watt in altitude remains constant, therefore the acute response to the lack of oxygen during exercise does not trigger an oxygen saving mechanism. However, the performance decreases, due to the greater non aerobic energetic contribution.

Since exercise at the moderate intensity domain at 3500 m presents with the metabolic characteristics of heavy exercise, without increasing $\dot{V}O_2$, the metabolic changes from moderate to heavy intensity are attributed to lower capillary PO_2 than the critical value, as proposed by Wasserman (1994). In our opinion, these facts suggest a common tissue PO_2 regulatory mechanism, whether for disturbances resulting from increasing the $\dot{V}O_2$, or for the decrease in P_aO_2 .

The arterial saturation of O_2 (S_aO_2) values, less low in exercise at simulated altitude in the EIH participants, can be explained by the alteration of the hypoxic response as way of pre-conditioning effect. We admit that EIH athletes reproduce the hypoxemic condition during multiple intense training sessions, as a recurrent aggression, which modifies the response via an adaptation mechanism. This study confirms the individual susceptibility at the different levels of the O_2 cascade, to changes in $P_I O_2$, referred by Richardson *et al.* (2006), and stresses the importance of modelling the ventilatory response to hypoxia in the oxygen homeostasis.

CONCLUSIONS

The results indicate that the mathematical model developed in this project is adequate for predicting the physiological response to exercise and provides a coherent explanation of the operating system, based on the energetic regulation mechanisms and muscular perfusion regulation, in exercise and in altitude.

The model constitutes, thus, an instrument to improve exercise prescription, especially in elite athletes and in individuals with a marked limitation of their functional capacity.

1. INTRODUÇÃO

A atividade física tem um impacto benéfico na saúde. Existe uma relação direta entre a prática da atividade física e a melhoria dos indicadores de saúde, nomeadamente, uma redução do risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2, doença coronária, doença cardiovascular, eventos trombóticos e hipertensão arterial. A prática regular da atividade física está, igualmente, associada à prevenção de cancro do cólon e da mama, à diminuição dos sintomas de depressão e à melhoria da tolerância ao esforço (World Health Organization [WHO], 2010).

A tolerância ao esforço apresenta uma relação inversa com a potência debitada ou intensidade do exercício. Os exercícios de intensidade elevada apenas podem ser mantidos durante um curto intervalo de tempo, enquanto que os exercícios de intensidade baixa poderão ser mantidos durante muito tempo. Explorar esta relação inversa, não linear, entre a capacidade de manter o exercício e a potência debitada, como um mecanismo de regulação energética, é o tema deste trabalho.

1.1. RESPOSTA FISIOLÓGICA DE ACORDO COM A INTENSIDADE DO EXERCÍCIO

A resposta fisiológica ao exercício depende de múltiplas condições relacionadas com o estado do indivíduo no início da atividade, com as características do exercício (natureza, duração e intensidade) e com as condições ambientais, como, por exemplo, a altitude.

A caracterização da resposta fisiológica é relevante para a avaliação e prescrição do exercício baseada na intensidade do exercício aeróbio, e tem aplicação tanto nas populações de atletas como de doentes ou sedentários. Esta abordagem é proposta numa publicação conjunta, por três associações: a *European Heart Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, a *American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* e a *Canadian Association of Cardiac Rehabilitation* (Mezzani *et al.*, 2012).

Na prática dos laboratórios de fisiologia do exercício, a resposta fisiológica é monitorizada pelo registo contínuo de variáveis como a ventilação ($\dot{V}E$), a frequência cardíaca (FC), o consumo de oxigénio ($\dot{V}O_2$) e a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$).

A potência que condiciona a resposta fisiológica é imposta através de ergômetros, que permitem medir o trabalho mecânico realizado e alterar a intensidade do exercício de acordo com protocolos previamente estabelecidos para atividades como correr, pedalar ou remar.

1.1.1. DIFICULDADES NA MEDIÇÃO DO RENDIMENTO

Em sentido lato, o rendimento mecânico é a razão entre o trabalho realizado no ergômetro e a energia química despendida para realizar esse trabalho. Contudo, é difícil medir diretamente o dispêndio de energia, pelo que, para o cálculo do rendimento do exercício, se aplicam as seguintes abordagens indiretas:

- i) calorimetria indireta, que avalia a contribuição aeróbia para o dispêndio energético em exercício, relacionando o $\dot{V}O_2$ medido com o trabalho no ergômetro. O $\dot{V}O_2$ *por Watt* é definido como o consumo de oxigénio num minuto por unidade de potência mecânica.
- ii) determinação da lactatemia, que permite avaliar o balanço entre a produção muscular de lactato e a sua remoção do sangue, em que a produção de lactato no músculo esquelético corresponde à contribuição anaeróbia para o dispêndio energético em exercício.

Nas avaliações laboratoriais, a potência imposta obedece a protocolos. Os protocolos mais utilizados são os de intensidade constante e os de intensidade incremental, mas constata-se discrepâncias na determinação do $\dot{V}O_2$ *por Watt* entre os protocolos. Estas discrepâncias causam dificuldade na interpretação dos resultados e comprometem a precisão da prescrição do exercício.

1.1.2. CÁLCULO DO RENDIMENTO NOS PROTOCOLOS DE INTENSIDADE CONSTANTE

Whipp e Wasserman, (1972) descreveram padrões da resposta fisiológica ao exercício de intensidade constante, agrupados em domínios de intensidade moderado, pesado e severo:

- i) No exercício em intensidade moderada, o valor do $\dot{V}O_2$ *por Watt* é uma aproximação adequada para estimar a energia química porque, em estado estacionário, o metabolismo aeróbio é a única via energética envolvida na refosforilação do ATP despendido (Wasserman e Mcilroy, 1964; Whipp e

Wasserman, 1972). O valor do $\dot{V}O_2$ *por Watt* obtido no exercício em intensidade moderada é constante para cada indivíduo, mas não é igual ao valor do $\dot{V}O_2$ *por Watt* obtido com um protocolo incremental.

- ii) No exercício em intensidade pesada, a contribuição do sistema energético aeróbio é reforçada pela contribuição do sistema energético anaeróbio láctico, com aumento dos valores do lactato sanguíneo. Se a duração do exercício for prolongada, é possível alcançar o estado estacionário do lactato sanguíneo. No entanto, a estabilização dos valores de lactato sanguíneo ocorre a níveis superiores aos registados no exercício moderado (entre os 2 a 3,5 – 4,5 mmolL⁻¹) (Rossiter, 2011). Neste regime, o estado estacionário é alcançado com valores do $\dot{V}O_2$ não proporcionais à intensidade do exercício e a energia química não pode ser estimada com base apenas no valor do $\dot{V}O_2$. O $\dot{V}O_2$ *por Watt* também já não é constante e a sua taxa de variação depende da intensidade.
- iii) No exercício em intensidade severa, não é sequer possível alcançar um estado estacionário do $\dot{V}O_2$, e o $\dot{V}O_2$ *por Watt* varia em função da intensidade e do tempo. O exercício nesta intensidade é caracterizado pela preponderância dos mecanismos de produção de lactato sobre os mecanismos da sua remoção, observando-se uma acumulação de lactato sanguíneo.

Os testes de potência constante realizados até à exaustão traduzem em termos operacionais a tolerância ao esforço, pelo que são indicados para determinar quanto tempo o participante é capaz de manter o exercício a um determinado nível de intensidade (Rossiter, 2011). As características do $\dot{V}O_2$ *por Watt* no exercício de intensidade constante revelam que, já nos domínios de intensidade pesado e severo, o comportamento do sistema aeróbio não é linear. As características da resposta fisiológica nos diferentes domínios de intensidade, tanto no exercício constante como no exercício incremental, foram recentemente revistas por Rossiter (2011).

1.1.3. CÁLCULO DO RENDIMENTO NOS PROTOCOLOS INCREMENTAIS

Nos protocolos incrementais, os sucessivos aumentos de intensidade ocorrem a intervalos de tempo regulares. Quando os patamares são inferiores a um minuto, o $\dot{V}O_2$ *por Watt* é constante em qualquer dos domínios de intensidade até ao consumo de oxigénio máximo

($\dot{V}O_{2max}$), mas o $\dot{V}O_2$ apresenta valores crescentes com o incremento da intensidade, pelo que não existe estado estacionário do $\dot{V}O_2$. Tal como o $\dot{V}O_2$, a *FC* apresenta um comportamento quase linear, com valores crescentes proporcionais aos valores da potência mecânica imposta.

A $\dot{V}E$ e a $\dot{V}CO_2$, pelo contrário, só têm um comportamento linear e proporcional na fase inicial da prova, apresentando depois alterações do comportamento, com aumento das constantes de proporcionalidade ou comportamento não linear, que permitem identificar duas transições, descritas como 1.º e 2.º limiar, para identificar os domínios de intensidade moderado, pesado e severo.

Os testes de intensidade incremental são, assim, indicados para determinar o valor do $\dot{V}O_{2max}$ e da potência associada, mas permitem igualmente identificar os domínios de intensidade do exercício. A determinação das potências e das *FC* associadas aos limiares é relevante na avaliação da tolerância ao esforço e contribui para a correta prescrição do exercício, tanto em populações de doentes como de praticantes desportivos.

O pressuposto em que se baseia a interpretação dos resultados do $\dot{V}O_2$ *por Watt* é que a contribuição do sistema energético aeróbio seja linear. Contudo, apesar do $\dot{V}O_2$ apresentar um comportamento linear na prova de intensidade incremental, o valor de $\dot{V}O_2$ *por Watt* calculado nesta prova não corresponde ao valor de $\dot{V}O_2$ *por Watt* calculado no estado estacionário no domínio de intensidade moderado.

Desta forma, a discrepância nos valores de $\dot{V}O_2$ *por Watt* nos diferentes protocolos dificulta a interpretação dos resultados e afeta a precisão da prescrição do exercício. Pode considerar-se que a prática atual baseia a prescrição do exercício numa má interpretação dos dados.

A discrepância no cálculo da contribuição aeróbia deve ser explicada, no sentido de melhorar a compreensão da regulação energética em exercício e aumentar a precisão da prescrição do exercício

1.2. RESPOSTA FISIOLÓGICA À HIPOXIA

As medições típicas em laboratório de fisiologia do exercício pressupõem que este seja realizado ao nível do mar, em que a pressão parcial do oxigénio no ar inspirado ($P_I O_2$) se mantém constante. A hipoxia é a condição em que a $P_I O_2$ se encontra abaixo de 150 mmHg, o valor de referência da normoxia¹). Em condições ambientais de altitude natural ou simulada, a hipoxia condiciona a resposta fisiológica, nomeadamente em exercício. A hipoxia pode resultar da diminuição da pressão barométrica, como na altitude natural e da altitude simulada em condições hipobáricas, ou da diminuição da fração inspiratória de oxigénio ($F_I O_2$), como na altitude simulada em normobária (Faiss *et al.*, 2013).

No âmbito da fisiologia médica, a caracterização da resposta fisiológica à hipoxia é um tema relevante, com interesse terapêutico em algumas patologias ligadas ao sedentarismo (Lippl *et al.*, 2010; Netzer *et al.*, 2008), à inflamação crónica (Neubauer, 2001) e à alteração do perfil lipídico em doentes coronários (Tin'kov e Aksenov, 2002).

A hipoxia intermitente é administrada como coadjuvante ergogénico a atletas de alto rendimento (Bonetti e Hopkins, 2009). Não obstante, a sua administração continua a levantar dúvidas, nomeadamente duas que fundamentam este trabalho:

QUESTÃO 1: O exercício de intensidade moderada apresenta, em altitude, características do exercício de intensidade pesada?

QUESTÃO 2: A hipoxemia induzida pelo exercício altera a resposta fisiológica em altitude?

A dose correta de hipoxia, tanto em repouso como em exercício, é definida entre o limite inferior de eficácia da administração da hipoxia e o limite superior da sua segurança. Contudo, as características da janela terapêutica da administração de hipoxia estão por precisar. Como persistem dúvidas quanto à dose, e se constata grande variabilidade individual nos efeitos, é necessário monitorizar e caracterizar a resposta fisiológica à hipoxia e ao exercício (Hofmann e Tschakert, 2011; Wilber *et al.*, 2007).

¹ A unidade de pressão no SI é o Pascal (Pa), em que 1 mmHg corresponde a 133,3 Pa.

1.3. PROBLEMA DE INVESTIGAÇÃO

Perante as discrepâncias referidas, a prática nos laboratórios de fisiologia do exercício consiste em usar as diferentes medidas como análises independentes para fins diferentes, por vezes mesmo de modo incorreto. Esta prática tenderá a perpetuar-se até que a teoria mostre como as medidas atuais são sistémicas e coerentes. Então será possível prescrever o exercício e determinar as dose e janela de administração da hipoxia.

A prescrição adequada do exercício, quer para efeitos terapêuticos quer para melhoria do desempenho de atletas de alta competição, em normoxia ou em hipoxia, requer: *i)* a previsão da resposta fisiológica e da tolerância individual ao esforço, para identificação da dose mínima eficaz e da dose máxima de segurança, i.e., para definição da janela terapêutica; *ii)* a previsão da adaptação fisiológica ao exercício, para planear a prescrição de exercício de acordo com os métodos de treino baseados na evidência e *iii)* a comparação do planeado com o obtido, através da avaliação do indivíduo após o cumprimento do programa prescrito.

Para fazer previsões deste tipo, é necessário identificar a relação sistémica de causalidade entre capacidade e potência dos sistemas energéticos. A partir de níveis de intensidade pesada, as dificuldades no cálculo do rendimento são um obstáculo à previsão. Antecipam-se dificuldades acrescidas para interpretar a regulação energética do exercício em hipoxia. Ou seja, é necessário criar teoria que permita não só prever a resposta fisiológica e a tolerância individual ao longo de todo o protocolo de exercício como também explicar a relação entre a resposta fisiológica à hipoxia e o desempenho em atividades motoras.

Em particular, a teoria deve incluir os comportamentos reconhecidamente não lineares da regulação energética da atividade muscular durante o exercício. Sistemas que exibem este tipo de regulação, descritos por relações indiretas e mútuas entre variáveis e com efeitos diferidos no tempo, são identificados como sistemas dinâmicos (Sterman, 2006). Para investigar estes sistemas a análise estatística tradicional deixa de ser adequada. Ou seja, não basta observar numa amostra representativa de n sujeitos que há relação estatisticamente significativa entre estímulo e resposta. O mesmo se aplica quando se trata de medir diferentes variáveis na resposta. Esta abordagem, comum em fisiologia, é adequada quando um teste que permite rejeitar a hipótese nula, H_0 , leva a acreditar na

existência da relação expressa pela(s) hipótese(s) alternativa(s), H_a . Contudo, tal teste só é aplicável desde que seja legítimo assumir uma relação de causalidade linear e unidirecional e não haja relação entre as variáveis dependentes.

Nestas condições, em vez de um conjunto de modelos que traduzam relações (lineares) independentes, a hipótese de investigação tem a forma de um modelo matemático que exprime o conjunto de princípios fundamentais da fisiologia do exercício como um sistema dinâmico. A construção do modelo (da hipótese) aplica a teoria dos sistemas dinâmicos, mostrando que o comportamento dos elementos do sistema resulta da interação das perturbações externas com os múltiplos mecanismos de controlo, de acordo com as relações de constituição entre esses elementos do sistema.

Isto é, a hipótese nula, a rejeitar, diz que os comportamentos observados são fruto do acaso. A hipótese alternativa (teoria proposta) diz que o conjunto de relações expressas no modelo dinâmico explica o comportamento do sistema fisiológico durante o exercício. A teoria é sujeita a rejeição ou abandono se a validação experimental ou o conhecimento proveniente do mundo real a refutarem. Por conseguinte, partindo do modelo dinâmico que descreve a resposta fisiológica ao exercício como hipótese de investigação, a contribuição adicional desta tese é responder às questões:

QUESTÃO 3: O conjunto de inter-relações expressas pelo modelo matemático explica a resposta fisiológica ao exercício de intensidade incremental?

QUESTÃO 4: O modelo matemático permite prever a resposta fisiológica em diferentes condições de exercício e altitude?

1.4. ORGANIZAÇÃO DA TESE

Nesta introdução ficou identificada a natureza dupla dos trabalhos, com uma componente laboratorial e uma componente de modelação matemática, que condicionaram a organização da tese.

O segundo capítulo apresenta uma revisão de literatura sobre a caracterização experimental da pressão parcial de oxigénio em diferentes compartimentos do organismo, a caracterização experimental das variáveis relevantes para a monitorização fisiológica, em exercício e em altitude, e ainda a caracterização da resposta fisiológica por modelação matemática. Esta revisão de literatura identifica limitações da investigação no domínio experimental e as lacunas existentes na modelação como explicação da resposta fisiológica em exercício e em altitude.

O terceiro capítulo descreve os métodos da recolha de dados fisiológicos em laboratório e apresenta os resultados das avaliações experimentais em laboratório que permitem fazer a validação formal do modelo e responder às questões sobre o efeito da altitude na resposta ao exercício de intensidade moderada e sobre o efeito da hipoxemia induzida pelo exercício.

O quarto capítulo descreve o processo de construção e refinação do modelo matemático que explica a complexidade dos mecanismos de resposta fisiológica ao exercício e à hipoxia e constitui a hipótese de investigação. O modelo agrega, num sistema de equações, as relações numéricas entre variáveis que descrevem e reproduzem o comportamento dinâmico observado em laboratório. É calibrado com os dados recolhidos de um único participante e é validado confrontando as previsões de comportamento com os resultados obtidos pelos restantes participantes, em diferentes condições de exercício e altitude.

O quinto capítulo apresenta a discussão do desempenho do modelo matemático, o efeito da altitude na resposta ao exercício de intensidade moderada e o efeito da hipoxemia induzida pelo exercício.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. CARACTERIZAÇÃO DA PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÉNIO

2.1.1. NA RESPOSTA FISIOLÓGICA AO EXERCÍCIO

O exercício é realizado à custa da conversão de energia química em trabalho mecânico. O exercício também produz calor e subprodutos que alteram o meio interno. A resposta fisiológica é, por conseguinte, sistémica, para assegurar a disponibilização de substratos energéticos aos tecidos ativos, dissipar o calor e converter ou eliminar os subprodutos.

O processo homeostático de regulação do nível de ATP intracelular é vital, porque a quantidade de ATP nas células é limitada. De facto, a quantidade total de ATP disponível por quilograma de músculo apenas pode assegurar a produção de trabalho mecânico à potência máxima durante quatro a seis segundos.

A refosforilação do ATP é assegurada pelo metabolismo oxidativo de vários precursores do ciclo de Krebs, pela glicólise anaeróbia e ainda pela transferência de fosfatos de alta energia de diversas moléculas, das quais a mais importante é a fosfocreatina. Por simplificação, estas contribuições para a refosforilação designam-se como contribuições do sistema energético aeróbio, anaeróbio láctico e anaeróbio aláctico.

Em repouso e no exercício de intensidade moderada, a refosforilação provém do sistema aeróbio e, com o início da atividade muscular, os sistemas energéticos são mobilizados em simultâneo. São as características de cada sistema energético, em termos de potência e capacidade, que condicionam a refosforilação do ATP e, por isso, determinam a capacidade de manter o exercício (Heck *et al.*, 2003).

O sistema anaeróbio aláctico tem uma elevada taxa de refosforilação de ATP, mas tem uma capacidade energética muito reduzida. O sistema anaeróbio láctico possui uma taxa de refosforilação de ATP intermédia e uma capacidade também intermédia, permitindo prolongar uma atividade muito intensa por um período de 20 a 60 segundos. Por fim, o sistema aeróbio tem a taxa de refosforilação de ATP mais baixa dos três sistemas, mas

com uma capacidade, teoricamente, limitada apenas pela disponibilização de substrato (Heck *et al.*, 2003).

A glicólise é a sequência de reações que transformam a glicose em piruvato. Em condições aeróbias, ocorre a descarboxilação oxidativa do piruvato para formar acetil coenzima A (acetil CoA), que será depois completamente oxidada pelo ciclo dos ácidos tricarboxílicos e da cadeia transportadora de elétrons. Se o suprimento de oxigênio ou a capacidade de transporte na cadeia de elétrons forem insuficientes, o piruvato é convertido em lactato.

A utilização do O_2 como aceitador final da cadeia transportadora de elétrons diminui a pressão parcial do O_2 mitocondrial ($P_m O_2$) das células musculares. Para a manutenção das condições do meio interior é necessário disponibilizar O_2 do exterior. Nos seres vivos vertebrados, os sistemas ventilatório e circulatório asseguram o transporte advecto-convectivo entre o ar ambiente e os alvéolos e entre os capilares pulmonares e os capilares do músculo.

Entre o ar inspirado do meio ambiente e a mitocôndria, identificam-se sucessivos patamares da cascata de O_2 : patamar do ar inspirado, alveolar, arterial e tecidual (Hoppeler e Weibel, 1998; Taylor e Weibel, 1981). Por outro lado, a pressão parcial de O_2 ao longo do trajeto arteríolo-venular ($P_{a-v} O_2$) também apresenta valores decrescentes, enquanto se processa a difusão para os tecidos (Belardinelli *et al.*, 1995b; Krogh e Lindhard, 1920; Stringer *et al.*, 1994), pelo que a PO_2 extracelular varia em função da distância à arteríola.

O aumento da intensidade das atividades motoras aumenta a taxa de utilização do O_2 nos músculos ativos ($\dot{V}O_{2m}$, em $mL \cdot min^{-1}$). Na transição do repouso para o exercício e nas transições entre diferentes intensidades de exercício, as mudanças de fluxo de O_2 entre os patamares da cascata de O_2 não ocorrem ao mesmo tempo e dão origem a estados de deficiência transitória, com flutuação dos valores da PO_2 ao longo da cascata.

No estado estacionário, o fluxo de O_2 entre os diferentes patamares da cascata de O_2 é igual (Ferretti, 2014; Hoppeler e Weibel, 1998), o que fundamenta que, nestas condições a avaliação do $\dot{V}O_2$ a nível pulmonar seja uma boa aproximação à utilização de O_2 a nível muscular ($\dot{V}O_{2m}$).

A pressão parcial de O_2 nos tecidos ativos (P_tO_2) abaixo de um valor crítico é, para Wasserman (1994) e Belardinelli *et al.* (1995), a razão da participação do sistema anaeróbio láctico nos processos de produção de energia química. Colocado desta forma, compreende-se porque o mecanismo de regulação da P_tO_2 no tecido muscular possa desempenhar um papel tão importante nos processos metabólicos. Da mesma forma, também se torna compreensível como o exercício e a altitude possam influenciar estes processos metabólicos.

A diminuição da P_aO_2 para valores críticos entre 20 e 15 mmHg ocorre ao longo do trajeto do capilar muscular, como resultado de uma diminuição da razão entre a perfusão muscular (\dot{Q}_m) e o $\dot{V}O_{2m}$ (Belardinelli *et al.*, 1995a; Stringer *et al.*, 1994).

Na porção proximal da arteríola, a maior P_tO_2 permite que a oxidação dos substratos, nomeadamente os provenientes da glicólise, decorra aerobicamente. O piruvato, dá origem ao acetilCoA, substrato primário para o ciclo de Krebs, metabolizado na mitocôndria, gerando fosfato de elevada energia ($\sim P$), com CO_2 e H_2O como subprodutos. Na presença de O_2 à pressão adequada, os transportadores *redox* da membrana mitocondrial asseguram a reoxidação do $NADH$ para NAD^+ e não ocorre aumento de lactato.

À medida que o sangue alcança a extremidade venosa do capilar, a P_aO_2 torna-se criticamente baixa, e o transportador *redox* não consegue reoxidar o $NADH$ para NAD^+ a uma taxa adequada, com aumento do quociente $NADH/NAD^+$. O piruvato é convertido em lactato (La) e o fosfato de dihidroxiacetona é convertido em glicerol-3-fosfato. O efeito é o aumento do La e dos H^+ . O H^+ é tamponado pelo bicarbonato (HCO_3^-) na célula. O aumento do La e a alteração de HCO_3^- intracelular promovem a troca com o compartimento extracelular e o CO_2 formado na célula difunde-se para líquido intersticial. O CO_2 aeróbio e o CO_2 anaeróbio (resultante do tamponamento) e a diminuição do HCO_3^- provocam diminuição do pH (Wasserman *et al.*, 2005).

De acordo com Wasserman *et al.*, (2005), o 1º limiar (entre a intensidade moderada e pesada) pode ser definido fisiologicamente como (i) o $\dot{V}O_2$ acima do qual a PO_2 capilar crítica é alcançada e a síntese de ATP pela glicólise anaeróbia complementa a produção aeróbia de ATP, (ii) o $\dot{V}O_2$ acima do qual se constata alteração do estado *redox* na célula

com aumento da razão lactato/piruvato (limiar do lactato) (iii) ou em termos do equilíbrio ácido-base, como o $\dot{V}O_2$ acima do qual se instala a acidose láctica (limiar da acidose láctica).

As alterações da P_aO_2 ao longo do capilar muscular por utilização do O_2 determinam diferentes P_tO_2 , pelo que se admite que o comportamento metabólico das fibras musculares seja diferente em função da distância arteriolar. Desta forma, a produção de lactato ocorre mais cedo na região mais afastada do eixo vascular.

Por esta razão, o 1º limiar é o momento em que se identificam alterações da resposta fisiológica geral (ao nível do organismo) e não um momento preciso de transição de processos “exclusivamente” aeróbios para os processos mistos aeróbios e anaeróbios (a nível do tecido muscular).

As alterações da P_tO_2 , importantes para compreender as alterações metabólicas, podem ser analisadas na perspetiva da cascata da PO_2 e dos fluxos de O_2 que lhe estão associados. O aumento do $\dot{V}O_{2m}$, associado ao aumento da atividade muscular, diminui a P_tO_2 e desencadeia o aumento do fluxo de O_2 entre o capilar e o interstício, passivo, por difusão. O fluxo capilar de O_2 desencadeia um conjunto de respostas fisiológicas com o aumento do fluxo advecto-convectivo circulatório (associado a alterações das prioridades de distribuição da perfusão entre órgãos e sistemas) e o aumento do fluxo ventilatório. Estas alterações ocorrem no sentido de restabelecer as perturbações da PO_2 ao longo da cascata da PO_2 , sobretudo nas transições de atividade.

2.1.2. NA RESPOSTA FISIOLÓGICA EM HIPÓXIA

No exercício realizado ao nível do mar, a pressão parcial do oxigénio no ar inspirado ($P_I O_2$) mantém-se constante. Em condições de altitude natural ou simulada, a diminuição da $P_I O_2$ constitui uma alteração do patamar mais elevado da cascata da PO_2 e condiciona a resposta fisiológica em altitude, nomeadamente em exercício. A hipoxia é definida como a condição de $P_I O_2$ abaixo do valor de referência da normoxia (150 mmHg).

A hipoxia pode resultar da diminuição da pressão barométrica, como na altitude natural, da diminuição da fração inspiratória de oxigénio ($F_I O_2$), como na altitude simulada normobárica ou da combinação de ambas as situações (Faiss *et al.*, 2013).

As características deste fator ambiental, expressas pela intensidade da alteração da $P_I O_2$ e pelo tempo de exposição, interagem com as características do exercício e determinam a resposta homeostática nos patamares intermédios da cascata de O_2 . Nestes sistemas, é, em última medida, a $P_t O_2$ resultante desta interação que estabelece o comportamento metabólico do tecido (Flueck, 2009)

A resposta fisiológica à hipoxia é uma resposta integrada dos diversos órgãos e sistemas, identificável a nível celular e molecular e com possível repercussão na expressão genética. As respostas a nível de órgãos e sistemas são protagonizadas pela resposta ventilatória e cardiocirculatória. O seio carotídeo é importante na integração da resposta de nível sistémico com a resposta tecidual local. O seio carotídeo identifica prontamente alterações da $P_a O_2$ e ativa as vias sensitivas que contribuem para o aumento da $\dot{V}E$, da frequência cardíaca e da pressão arterial, contribuindo para a homeostase do O_2 a nível intersticial (Conde *et al.*, 2009; 2012).

A expressão do fator induzido pela hipoxia 1, *HIF-1* (*hypoxia-inducible factor 1*) é um requisito para o normal funcionamento do corpo carotídeo como sensor do oxigénio arterial (Semenza, 2006; Prabhakar *et al.*, 2010). O *HIF-1* é um heterodímero composto por duas subunidades: *HIF-1 α* , regulado pelo O_2 , promove a regulação de genes sensíveis à hipoxia, e *HIF-1 β* , que é expressa constitutivamente. O *HIF-1 α* é continuamente sintetizado pelas células nucleadas do sangue e restantes tecidos e tem, por isso, uma génese tecidual sistémica. O *HIF-1 α* necessita de oxigénio para ser degradado pelo proteossoma. Em condições de hipoxia, as células bloqueiam a degradação da *HIF-1 α* e este acumula-se rapidamente.

O *HIF-1* participa na regulação de genes que expressam proteínas codificadoras da eritropoietina (*EPO*), necessária para a eritropoiese e fator de crescimento do endotélio vascular (*VEGF*), necessário para a angiogénese, aumentando assim o transporte de O_2 para os tecidos. Na hipoxia, o *HIF-1*: (i) promove a alteração na constituição de subunidades da citocromo oxidase (*COX*), da *COX4-1* para a *COX4-2*, tornando esta enzima e, por sua vez, o processo da fosforilação oxidativa mais eficientes; (ii) induz a transcrição do gene da quinase piruvato desidrogenase (*PDK1*), que inibe a conversão do piruvato a acetil CoA ao inativar a piruvato desidrogenase, diminuindo os substratos disponíveis para o ciclo de Krebs; (iii) inibe a biogénese mitocondrial; (iv) promove a autofagia mitocondrial, diminuindo assim o consumo de O_2 e prevenindo o aumento de espécies

reativas de oxigénio (*ROS*), disfunção celular e apoptose; (v) ativa a transcrição de genes que codificam transportadores celulares de glucose e lactato e enzimas glicolíticas, como a lactato desidrogenase (*LDH*), o que permite compensar a redução do nível energético de origem aeróbia (Cerretelli *et al.*, 2009).

A fosforilação oxidativa em hipoxia é mais eficaz, porque a razão *P/O*, que representa o número de moléculas de ATP sintetizadas por cada par de eletrões na cadeia de transportadores de eletrões, é 15% mais elevada em hipoxia do que em normoxia e a síntese de ATP se mantém adequada apesar da diminuição da *PO₂* (Cerretelli *et al.*, 2009).

No âmbito da fisiologia médica, a caracterização da resposta fisiológica à hipoxia é um tema relevante. A permanência continuada em altitude ou a intermitência de exposições, por motivos laborais, recreativos ou desportivos, provoca alterações adaptadas, de má adaptação ou de falência.

Os sintomas associados ao “mal de montanha” agudo (*MMA*) com cefaleias, perda de apetite, perturbação do sono e tonturas podem manifestar-se a altitudes tão baixas como 2000 m. O *MMA* é uma condição de má adaptação ao meio ambiente que pode evoluir para situações potencialmente fatais como o edema cerebral ou o edema pulmonar de alta altitude (Schoene, 2008). A evolução da situação patológica depende da magnitude do estímulo hipóxico (intensidade e tempo de exposição), mas constata-se uma enorme variabilidade individual. Por estas razões, peritos de medicina do exercício colaboraram na elaboração de recomendações quanto à prática desportiva em altitude (Bartsch *et al.*, 2008). Segundo estes autores, o *MMA* pode começar a ocorrer na altitude moderada (2000 m-3000 m), mas esta é considerada como altitude de risco moderado. O *MMA* é clinicamente relevante na alta altitude (3000 m a 5500 m), particularmente a altitudes próximas ou superiores a 4000 m. O risco do desenvolvimento de *MMA* depende da suscetibilidade individual, grau de aclimação, tempo de subida e intensidade de exercício (Bartsch *et al.*, 2008).

2.2. CARACTERIZAÇÃO EXPERIMENTAL DA RESPOSTA FISIOLÓGICA AO EXERCÍCIO EM ALTITUDE SIMULADA

O principal desafio para a compreensão dos mecanismos de controlo da resposta fisiológica ao exercício em hipoxia não é a enumeração do conjunto de mecanismos envolvidos, mas, sobretudo, selecionar aqueles que sustentam a explicação dos comportamentos observados.

Os parâmetros considerados para a monitorização da resposta fisiológica ao exercício em altitude simulada são a ventilação ($\dot{V}E$), a produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$), o consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$), a frequência cardíaca (FC), a concentração de lactato no sangue e os parâmetros da oxigenação arterial e muscular.

2.2.1. VENTILAÇÃO

Efeito da altitude na $\dot{V}E$

A $\dot{V}E$ aumenta em condições de diminuição da pressão parcial do oxigénio arterial (P_aO_2). Em repouso e na ausência de patologia ou disfunção, a diminuição da P_aO_2 resulta da diminuição da pressão parcial do oxigénio no ar ambiente ($P_I O_2$), por diminuição da pressão atmosférica (altitude natural ou altitude simulada em câmara hipobárica) ou pela administração de misturas de gases empobrecidos em oxigénio (altitude simulada em normobárica).

A determinação laboratorial da resposta ventilatória à hipoxia (RVH) pode ser efetuada com métodos de estado estacionário da ventilação em isocápnia ou poiquilocápnia. As vantagens e desvantagens de cada abordagem foram apresentadas por Duffin (2007).

A RVH é considerada uma resposta aguda e é avaliada como o aumento da $\dot{V}E$ aos 5 min de exposição. A RVH é um índice de quimio-sensibilidade respiratória à hipoxia (Harms e Stager, 1995). O aumento da RVH com a hipoxia é uma resposta adaptativa positiva que permite aumentar a pressão alveolar média (P_AO_2) e atenuar a diminuição da P_aO_2 . O efeito da RVH é contraposto pela inibição da ventilação associada à alcalose respiratória,

que se reflete no declínio da resposta ventilatória (*DVH*), medido aos 20 min de exposição (Powell, 2006).

Após a permanência em altitude, a *RVH* pode manter-se elevada por períodos superiores a dias (Townsend *et al.*, 2002) ou semanas (Hupperets *et al.*, 2004). Segundo Townsend *et al.*, (2002) o aumento da *RVH* pode ser um dos fatores responsáveis pela melhoria do rendimento aeróbio nos dias subsequentes à permanência em altitude. Estes autores identificaram, no entanto, grande variabilidade interindividual na *RVH* e admitem que esta contribua para a disparidade de resultados no desempenho.

A amplitude da resposta da *RVH* é condicionada pela exposição prévia à hipoxia, o que sustenta a existência de mecanismos de “memória” da resposta fisiológica. Prabhakar *et al.*, (2005) atribuem ao corpo carotídeo a capacidade funcional de facilitação de longo termo no sistema nervoso autónomo. A facilitação de longo termo reflete o potencial de plasticidade respiratória, mas este pode diferir de acordo com as características de administração do estímulo hipóxico, idade, sexo e genética (Mitchell *et al.*, 2001).

A importância da homeostase do O_2 é evidenciada pela prontidão do corpo carotídeo, capaz de desencadear uma resposta adaptativa em segundos, e pela dispersão e redundância de sistemas de deteção, como as proteínas contendo heme, que respondem a uma gama alargada de valores de PO_2 , e os canais de K^+ sensíveis ao O_2 , que asseguram igualmente rapidez de resposta (Lahiri *et al.*, 2006; Prabhakar, 2006).

A estimulação do corpo carotídeo pela hipoxia produz uma resposta com estimulação simpática, níveis hormonais de insulina, cortisol e glucagon e produção de glicose hepática, qualitativamente semelhante à observada durante o exercício (Zinker *et al.*, 1994; Koyama *et al.*, 2001; Prabhakar e Peng, 2004), o que reforça a estreita relação entre exercício e altitude.

A resposta fisiológica à hipoxia de alta altitude (3000 m a 5500 m) foi revista por Smith *et al.* (2008), com ênfase no papel desempenhado pelo *HIF* na regulação cardiopulmonar. A modelação da resposta imunológica induzida pelos mecanismos sensores de O_2 e a interação cruzada entre os aspetos moleculares da hipoxia e da inflamação foram recentemente revistos por Schwartz *et al.* (2011).

Efeito do exercício na $\dot{V}E$

O aumento da $\dot{V}E$ com o exercício é proporcional às trocas de CO_2 no pulmão num período de tempo ($\dot{V}CO_2$) e depende igualmente do valor de regulação da pressão parcial de CO_2 arterial (P_aCO_2) e do espaço morto fisiológico (V_D/V_T) (Whipp e Ward, 1998). Para estes autores, o aumento da $\dot{V}E$ com o exercício só pode ser considerado proporcional à taxa de produção de CO_2 muscular ($\dot{Q}CO_2$), em condições especiais de estado estacionário do CO_2 , em que não se verifiquem alterações do conteúdo de CO_2 nos diversos compartimentos.

No exercício constante de intensidade moderada, em indivíduos saudáveis, o estado estacionário é alcançado em menos de três minutos e a atividade pode ser mantida durante períodos consideráveis de tempo, superiores a 60 minutos.

Na transição entre o repouso e o exercício em estado estacionário consideram-se três fases. Na fase cardiodinâmica (fase I), regista-se um aumento imediato da ventilação, mas as trocas de gases estão relacionadas com o aumento de fluxo pulmonar pelo aumento da frequência cardíaca e volume sistólico no início do exercício. Na fase primária (fase II), após cerca de 15 segundos, o sangue venoso reflete já as alterações na composição de CO_2 e O_2 por influência da atividade muscular. A fase II dura cerca de 2 min nos indivíduos saudáveis e treinados e 3 min nos saudáveis não ativos (Whipp e Wasserman, 1972). No exercício constante, a intensidade moderada, a fase de estado estável (fase III), corresponde ao estado estacionário da troca de gases.

No exercício com intensidade superior à moderada, desenvolve-se acidose metabólica e a hiperventilação compensatória corrige os valores do pH , mesmo que à custa de diminuição da P_aCO_2 , pelo que se considera que a homeostase do pH predomine sobre a da P_aCO_2 . Para Wasserman *et al.* (2011), a regulação do pH é realizada em toda a gama de intensidades mas, na intensidade superior à moderada a regulação do pH tem menor sensibilidade.

A explicação da resposta ventilatória ao exercício mantém-se um tema em aberto, mas atribui-se uma forte componente do aprendizagem na fase I, quando a hiperpneia desencadeada pelo exercício precede as alterações nas P_vO_2 , P_vCO_2 (Whipp e Ward, 1998)

Na fase II, o padrão ventilatório é determinado pela intensidade relativa do exercício e pela quimio sensibilidade dos corpos carotídeos que determinam a precisão com que a P_aO_2 , P_aCO_2 e o pH são regulados nesta fase não estacionária do exercício (Whipp e Ward, 1998; Wasserman *et al.*, 2005).

Na fase III, a $\dot{V}E$ apresenta valores que oscilam em torno de um valor médio, correspondente às necessidades das trocas gasosas em estado estacionário. A diminuição da ventilação em cerca de 20% com a administração de mistura enriquecida em O_2 (teste de Dejours) constitui, para Whipp e Ward (1998), evidência da contribuição do corpo carotídeo na regulação da ventilação, sobretudo em intensidades superiores à moderada.

Efeito da altitude e do exercício na $\dot{V}E$

No exercício de intensidade moderada, a $\dot{V}E$ aumenta com a altitude. Clark *et al.*, (2007) monitorizaram a resposta da $\dot{V}E$ em exercício incremental em ciclo ergómetro (50, 100, 150 e 250 W, com cinco minutos de duração em cada patamar), num grupo de dez indivíduos bem treinados que realizaram quatro sessões diferentes, às altitudes 200 m, 1200 m, 2200 m e 3200 m em câmara hipobárica e constataram a interação da altitude com o exercício, com aumentos da resposta ventilatória. Lador *et al.*, (2013) documentaram que o aumento da $\dot{V}E$ era acompanhado de alcalose respiratória associada à exposição hipóxica a $F_I O_2$ de 11% (altitude simulada de ≈ 5000 m), tanto em repouso como após 10 min de exercício a 100W (elevação de pH , em repouso e em exercício, e concentração de lactato sanguíneo aumentado nas condições de exercício).

2.2.2. PRODUÇÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO

Efeito da altitude na $\dot{V}CO_2$

Em repouso, a exposição aguda a altitude simulada até 3500 m não produz alteração na $\dot{V}CO_2$.

Efeito do exercício na $\dot{V}CO_2$

No exercício efetuado no domínio de intensidade moderada, a $\dot{V}CO_2$ aumenta de forma proporcional à intensidade desse exercício.

No exercício de intensidade pesada, o metabolismo anaeróbio e o tamponamento das valências ácidas contribuem para aumentos da $\dot{V}CO_2$ superiores aos aumentos do $\dot{V}O_2$. No entanto, a $\dot{V}E$ e a $\dot{V}CO_2$ apresentam ainda variações proporcionais, com manutenção dos valores de PCO_2 no final da expiração ($PetCO_2$) pelo que este domínio de intensidade é considerado de “tamponamento isocápnico”.

Com intensidades ainda mais elevadas, no domínio de intensidade severo, o efeito da acidose metabólica é suficientemente marcado para desencadear aumentos da $\dot{V}E$ superiores ao aumento da $\dot{V}CO_2$, com diminuição do $PetCO_2$. Os aumentos da $\dot{V}E$ no domínio de intensidade severo levam alguns autores a designar o 2º limiar como o limiar da compensação ventilatória.

Efeito da altitude e do exercício na $\dot{V}CO_2$

No exercício efetuado no domínio de intensidade moderada em altitude, o aumento da $\dot{V}CO_2$ é atribuído à alteração dos substratos energéticos, com aumento da utilização de glicogénio e ao aumento do trabalho ventilatório (aumento suplementar de $\dot{V}CO_2$). Este efeito será mais marcado no caso da “alta altitude” (3000 m até 5500 m) e da “altitude extrema” (superior a 5500 m).

Clark *et al.* (2007), no estudo anteriormente referido, encontraram diferenças na produção do $\dot{V}CO_2$ estatisticamente significativas apenas nas intensidades de 150 W, 200 W e 250 W nas altitudes de 2200 m e 3200 m. No entanto, estes autores não individualizaram as intensidades no seu estudo em função do nível de cada atleta, pelo que alguns destes podem estar a realizar exercício com a mesma potência, mas em diferentes domínios de intensidade.

2.2.3. UTILIZAÇÃO E CONSUMO DE OXIGÉNIO

Efeito da altitude no $\dot{V}O_2$ em repouso

A exposição à altitude não altera o $\dot{V}O_2$ em repouso, como foi demonstrado em diversos trabalhos, nomeadamente por Zinker *et al.* (1994), em altitudes inferiores à “altitude extrema”. Zinker *et al.* (1994) identificaram aumento da utilização de glicose em hipoxia e descrevem que 33% deste aumento era metabolizado aerobicamente.

A utilização preferencial de substratos energéticos provenientes dos hidratos de carbono em situação de hipoxia é aceite como uma evidência pela maioria dos investigadores. No entanto, para Romijn *et al.* (1993; 2000), a utilização de substratos energéticos não varia quando esta utilização é considerada em relação à % do $\dot{V}O_2max$ (obtido na condição de hipoxia ou na condição de normoxia), pelo que consideram que os outros estudos padecem de um erro de método, sendo as alterações descritas pelos outros autores consequência da limitação do $\dot{V}O_2max$ em hipoxia.

As diferenças interindividuais na utilização de hidratos de carbono em detrimento dos ácidos gordos livres têm, para alguns autores, relação com adaptações genéticas, como Hochachka *et al.*, (1991) referiram em relação ao estudo com residentes em altitude nos Andes, comparados com residentes na mesma latitude a nível do mar. A maior eficiência energética (mais ATP para o mesmo $\dot{V}O_2$) foi considerada a principal vantagem adaptativa dos nativos andinos.

Efeito do exercício no $\dot{V}O_2$

O comportamento do $\dot{V}O_2$ nas diferentes condições de exercício foi revisto por Rossiter, (2011) e encontra-se descrito na obra *Principles of Exercise Testing and Interpretation*, (Wasserman *et al.*, 2005).

O $\dot{V}O_2$ pulmonar ($\dot{V}O_{2p}$), avaliado a nível dos gases respiratórios, é utilizado como uma representação da utilização de O_2 em todos os tecidos do corpo. Em exercício máximo, o $\dot{V}O_2$ muscular ($\dot{V}O_{2m}$) pode representar cerca de 92% do consumo total de O_2 .

As condições de exercício mais frequentemente descritas são (i) o exercício de intensidade crescente, efetuado em rampa ou através de patamares constantes, mas de duração inferior a 1 min) e (ii) o exercício de intensidade constante e as transições que lhe estão associadas.

Na fase II da transição do repouso para o exercício constante de intensidade moderada, o $\dot{V}O_{2p}$ aumenta até alcançar o valor do estado estacionário da fase III. Estes aumentos são mais acentuados nos instantes iniciais da fase II e decrescem exponencialmente até ao estado estacionário. A duração da fase II representa o tempo que o organismo demora a ajustar o valor de $\dot{V}O_2$ de repouso ao valor necessário para suprir as necessidades

acrescidas de $\dot{V}O_2$. Ajustamentos mais rápidos estão associados a menor contribuição dos processos de fornecimento energético anaeróbios, com diminuição do valor da “dívida de O_2 ”.

Na fase II da transição do repouso para o exercício pesado, o $\dot{V}O_{2p}$ também aumenta de forma exponencial, mas com uma menor taxa de mudança (i.e., constata-se um aumento da constante em tempo). Cerca de 100 a 200 segundos após o início do exercício pesado, já na fase III, identifica-se a sobreposição de um aumento do $\dot{V}O_2$, de pequena amplitude, designado como *componente lenta do $\dot{V}O_2$* .

No exercício no domínio de intensidade severo, o aumento do $\dot{V}O_2$ mantém-se durante toda a prova até se atingir o $\dot{V}O_{2max}$, pelo que não se verifica estado estacionário.

Em provas incrementais, o $\dot{V}O_2$ apresenta aumentos proporcionais ao trabalho mecânico realizado até ser alcançado o $\dot{V}O_{2max}$.

Efeito da altitude e do exercício no $\dot{V}O_2$

No exercício efetuado no domínio de intensidade moderada, o $\dot{V}O_2$ não é alterado pela exposição de altitude até 3000 m, como confirmado por Wehrlin *et al.*, (2006), que realizaram, a um grupo de seis voluntários, um teste de exercício submáximo a uma intensidade correspondente a 55% do $\dot{V}O_{2max}$ e encontraram valores de $\dot{V}O_2$ idênticos nas seis altitudes simuladas de 300 m, 800 m, 1300 m, 1800 m, 2300 m e 2800 m. Clark *et al.*, (2007) também não encontraram diferenças do $\dot{V}O_2$ nas intensidades de 50 W, 100 W, 150 W, 200 W e 250 W nas altitudes testadas (até 3200 m).

Lador *et al.*, (2013) não encontraram diferença no $\dot{V}O_2$ nas transições de repouso para exercício, com potência de 100 W, quando compararam a simulação de 5000 m ($F_I O_2$ de 11%) com o nível do mar ($F_I O_2$ de 20,9%).

Gore *et al.*, (2008) indicam que o consumo de oxigénio por unidade de potência ($\dot{V}O_2$ por Watt) se mantém constante em tarefas submáximas em altitude moderadas (2000 m) e elevadas (3600 m).

Efeito da altitude e do exercício no $\dot{V}O_2max$

A diminuição do $\dot{V}O_2max$ com a altitude está bem documentada e é referida por diversos autores, como Wehrlin *et al.*, (2006), que também encontraram uma diminuição do $\dot{V}O_2max$ proporcional à altitude, nas altitudes simuladas de 300 m, 800 m, 1300 m, 1800 m, 2300 m e 2800 m ($n=6$).

Mollard *et al.*, (2007) identificaram diminuições mais acentuadas do $\dot{V}O_2max$ nos indivíduos treinados em comparação com indivíduos sedentários quando avaliados em provas máximas a 0 m, 1000 m, 2500 m e 4500 m, num estudo com 16 indivíduos (divididos em dois grupos de oito de acordo com os valores de $\dot{V}O_2max$ a nível do mar; “treinados” $> 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ e “sedentários” $< 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).

2.2.4. FREQUÊNCIA CARDÍACA

Efeito da altitude na frequência cardíaca e noutros parâmetros da resposta cardíaca em repouso

O aumento da frequência cardíaca em repouso verificada nas primeiras horas da permanência em altitude é atribuído à estimulação simpática e é proporcional à diminuição da P_aO_2 (Mollard *et al.*, 2007). O volume de ejeção sistólica em repouso e em exercício submáximo ou máximo apresentam-se ligeiramente diminuídos ou sem alteração (Wagner, 1996).

A estimulação do sistema nervoso autónomo (SNA), com secreção de adrenalina e noradrenalina modificam o tónus vascular periférico e a função cardíaca. A dessensibilização dos recetores cardíacos β -adrenérgicos e dos recetores de adenosina e o aumento da densidade e sensibilidade dos recetores muscarínicos contribuem para a diminuição da FC após aclimação (Kacimi *et al.*, 1992).

A exposição aguda à hipoxia não se acompanha de aumentos da pressão arterial imediatos, mas o aumento ligeiro da pressão arterial pode verificar-se após algumas horas de permanência (Lador *et al.*, 2013).

Efeito do exercício na resposta cardíaca

O débito cardíaco aumenta de forma quase imediata no início do exercício. A amplitude deste aumento depende das dimensões das cavidades cardíacas, do nível de capacidade funcional nas atividades de força e resistência e da idade. No indivíduo excepcionalmente bem condicionado, o aumento do volume sistólico (VS) pode chegar aos 100%. Após o abrupto aumento inicial, o volume sistólico apresenta pequenos incrementos com o aumento do exercício e o aumento da *FC* passa a ser determinante para o aumento do débito cardíaco, momento em que se constata uma relação quase linear da *FC* com a intensidade do exercício (Wasserman *et al.*, 2005).

Efeito da altitude e do exercício na FC e VS

Num estudo conduzido por Lador *et al.*, (2013) com oito indivíduos, não se registaram diferenças na *FC*, nem no VS, entre o exercício a 100 W em normoxia e o exercício em hipoxia ($F_I O_2$ 11%, "5000 m") mas o débito cardíaco apresentou aumentos no exercício em hipoxia de aproximadamente 6 L·min⁻¹. Neste mesmo estudo, constatou-se a diminuição das resistências vasculares periféricas totais e não se verificou alteração na pressão arterial.

Mollard *et al.*, (2007), descrevem valores idênticos para o débito cardíaco em exercício máximo, em altitudes de 1000 m ou 2500 m mas diminuição do débito cardíaco no exercício máximo a 4500 m.

Clark *et al.*, (2007) não encontraram diferença na *FC* entre os 200 m e os 1200 m de altitude simulada, para qualquer das intensidades submáximas testadas (50 W, 100 W, 150 W, 200 W e 250 W). Os aumentos médios da *FC* nas altitudes simuladas de 2200 m e a 3200 m foram de 5 e 21 bpm, respetivamente, em relação ao nível do mar, enquanto que, no teste máximo realizado, a *FC* máxima do grupo de 10 indivíduos avaliados não apresentou diferenças com a altitude.

2.2.5. CONCENTRAÇÃO DE LACTATO NO SANGUE

Efeito da altitude no lactato em repouso

Em repouso, o valor do lactato sanguíneo permanece inalterado na exposição hipóxica, nas altitudes reportadas até aos 5500 m (Levett *et al.*, 2009). Diversos autores sustentam que a contribuição glicolítica com formação de lactato ocorre mesmo em repouso, desde que a PO_2 no capilar esteja abaixo do valor crítico entre 20 e 15 mmHg ao longo do trajeto do capilar muscular (Belardinelli *et al.*, 1995a). No entanto, o nível de lactato no sangue pode permanecer inalterado, porque a taxa de metabolização de lactato aumente ou porque as alterações ocorram com magnitude inferior ao do valor mínimo detectável.

Efeito do exercício no lactato

A concentração de lactato no sangue é um parâmetro fisiológico que expressa a relação estreita entre o exercício, o $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, a contribuição energética aeróbia e não aeróbia e a regulação do pH.

Estima-se que a maior parte da produção de H^+ está associada ao metabolismo do lactato (regulado pelo co-transporte do par lactato-protão e pela difusão do lactato) e que menos de um terço do H^+ dependa das trocas entre Na^+ e H^+ ou da regulação pelo bicarbonato (HCO_3^-) (Cerretelli e Samaja, 2003). O transporte do par lactato H^+ envolve as proteínas membranares monocarboxilato (MCT). A proteína MCT1 é expressa predominantemente nas fibras oxidativas e facilita a entrada do lactato nas células musculares e, portanto, a sua eliminação por oxidação. A MCT4 é expressa essencialmente nas fibras glicolíticas e apresenta grande variabilidade interindividual. Como o exercício de intensidade severa desencadeia uma resposta diferente das duas isoformas de MCT, evocam-se mecanismos diferentes para a sua regulação (Juel, 2001).

Efeito da altitude e do exercício no lactato

Na resposta aguda à altitude, os valores de lactato em intensidades submáximas são mais elevados quando comparados à mesma potência externa; no entanto, apresentam valores semelhantes quando a comparação é efetuada em termos da % do $\dot{V}O_{2max}$.

West (1986) designou por *paradoxo do lactato* a constatação de valores menos elevados de lactato máximo em altitude extrema em indivíduos residentes a nível do mar e não aclimatados em relação a indivíduos com permanências prolongadas em altitude.

Os mecanismos subjacentes ao paradoxo do lactato permanecem por esclarecer, mas considera-se atualmente que a sua manifestação seja um fenómeno transitório, relacionado com os processos de adaptação à altitude, em que se constata diminuição do $\dot{V}O_{2max}$. Após a aclimação à altitude, a utilização do lactato aumenta, sobretudo no músculo inativo e no miocárdio (Cerretelli e Samaja, 2003).

2.2.6. OXIGENAÇÃO ARTERIAL

O conteúdo de O_2 no sangue é a soma do O_2 dissolvido e do O_2 ligado a outras moléculas, principalmente à hemoglobina (*Hb*). A relação entre a P_aO_2 e a saturação da *Hb* não é linear. A forma sigmóide da curva de saturação da *Hb*, decorre das propriedades químicas desta molécula, relacionadas com a diferente afinidade para a ligação ao oxigénio, em função da PO_2 intersticial dos tecidos envolventes. No pulmão, a pressão parcial de O_2 no ar alveolar (P_AO_2) é elevada e a *Hb* do sangue venoso combina com o O_2 , aumentando a saturação da *Hb* para $\approx 98\%$ (Hall, 2011).

Nos tecidos, a PO_2 intersticial pode apresentar valores fisiologicamente muito diferentes, em função da relação entre a disponibilização de O_2 e o $\dot{V}O_{2m}$. Valores baixos de PO_2 intersticial no músculo aumentam a dissociação do O_2 da *Hb* do sangue capilar. Este mecanismo simples, dependente do comportamento de uma molécula, é um sistema de controlo de uma das principais substâncias necessárias às reações nas células. A capacidade da *Hb* para manter a PO_2 do fluído extracelular em valores regulados, é designada como função de tamponamento de O_2 da *Hb* (Hall, 2011).

A saturação de O_2 no sangue arterial (S_aO_2) pode ser estimada pela determinação da saturação do sangue arterializado do lóbulo da orelha ou da polpa dos dedos (S_pO_2), com recurso à oximetria da onda de pulso.

Efeito da altitude na SpO_2

No sujeito normal, a P_aO_2 é função da pressão alveolar média (P_AO_2). Num pulmão ideal (ambas unidades com valor idêntico de ventilação perfusão e na ausência de limitação da

difusão), com um quociente respiratório (QR) de 0,8 e P_aCO_2 de 40 mmHg, a P_AO_2 a nível do mar terá um valor de 102 mmHg. A P_aO_2 será de aproximadamente 92 mmHg, por efeito do *shunt* a-v e não uniformidade da ventilação-perfusão.

O efeito da hipoxia na P_aO_2 depende da intensidade do estímulo hipóxico. Em repouso e em altitude inferiores a 3000 m (transição para a alta altitude), a hiperpneia pode ser suficiente para manter a P_aO_2 em valores próximos dos do nível do mar.

Efeito do exercício na SpO_2

O efeito do exercício na P_aO_2 é, geralmente, considerado não significativo nos domínios de intensidade moderado e pesado. Richardson *et al.*, (2006) admitem mesmo que, em exercício a P_aO_2 possa aumentar, fruto da melhoria da relação ventilação-perfusão.

No entanto, diversos autores descrevem uma diminuição da P_aO_2 em 10 a 20% dos atletas de desportos de resistência, quanto testados na intensidade máxima de esforço (For *et al.*, 2001; Garvey *et al.*, 2012; Romer *et al.*, 2006). Dominelli *et al.* (2013) consideram ainda que uma diminuição da P_aO_2 pode manifestar-se igualmente em menores intensidades. A diminuição da P_aO_2 superior a 10 mmHg em condição de exercício em relação ao repouso é considerada como hipoxemia arterial induzida pelo exercício (*HIE*). As consequências negativas da *HIE* persistente podem incluir hipertensão pulmonar, sobrecarga do coração direito, eritrocitose, alterações cognitivas e aumento da mortalidade (Garvey *et al.*, 2012).

Efeito da altitude e do exercício na SpO_2

O efeito combinado do exercício e da altitude resulta na diminuição da P_aO_2 e da S_pO_2 .

Heubert *et al.* (2005) compararam o exercício em normoxia com o exercício em hipoxia ($F_I O_2$ 16%, ≈ 2200 m) com intensidade constante, correspondente a 90% do $\dot{V}O_{2max}$ e descrevem um valor mínimo da S_aO_2 de $91,4\% \pm 0,3$ em normoxia e $79,0\% \pm 1,1$ em hipoxia.

Num estudo a diferentes altitudes simuladas (300 m, 800 m, 1300 m, 1800 m e 2300 m) com seis voluntários, Wehrlin *et al.* (2006) descrevem um decaimento quase linear da S_pO_2 com a altitude no exercício de intensidade máxima (valores entre os 90% a 300m e

≈75% a 2300 m). No exercício a 55% do $\dot{V}O_2max$, no entanto, o decaimento é menor, com valores entre os 96% a 300 m e 82% a 2300 m.

Num estudo de exercício a diferentes intensidades a altitudes simuladas de 200 m, 1200 m, 2200 m e 3200 m, Clark *et al.*, (2007) descreveram valores médios de S_pO_2 de 94%, 90%, 81% e 74% nas altitudes correspondentes. O efeito da intensidade apresenta características diferentes: (i) decaimento linear, pouco acentuado com o aumento da intensidade do exercício nas baixas altitudes (200 m e 1200 m) (ii) decaimento linear, acentuado, na altitude moderada (2200 m) (iii) a 3200 m, decaimento não linear, acentuado nas intensidades de 50 W, 100 W e com atingimento de valor mínimo a 150 W (≈75%) e manutenção desse valor nas intensidades de 200 W e 250 W.

Vogiatzis *et al.*, (2011), num estudo de exercício incremental máximo com 11 indivíduos não referem diminuição da S_aO_2 em normoxia mas indicam uma acentuada diminuição da média das S_aO_2 para valores próximos dos 75% em intensidades subáximas desde os 20% do $\dot{V}O_2max$ que se mantiveram próximas dos 75% até conclusão da prova em altitude simulada ($F_I O_2$ 12%, ≈4300 m).

Lador *et al.*, (2013) compararam a P_aO_2 em normoxia e em hipoxia ($F_I O_2$ 11%, ≈5000 m) durante a transição do repouso para o exercício em ciclo ergómetro a uma potência de 100 W ($n=8$) e constaram diminuição da P_aO_2 dos valores de normoxia ($82,3 \pm 3,5$ mmHg em repouso e $80 \pm 2,5$ mmHg a 100 W) em relação aos valores em hipoxia ($39,7 \pm 2,7$ mmHg em repouso e $30 \pm 2,2$ mmHg a 100 W).

2.2.7. OXIGENAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR

A espectroscopia de quase infravermelhos (*near-infrared spectroscopy*, *NIRS*) é uma técnica em uso desde o final dos anos 80 do século passado para o estudo não invasivo do metabolismo oxidativo muscular em repouso e durante o exercício. O uso do *NIRS* no estudo da fisiologia muscular esquelética foi recentemente revisto por Ferrari *et al.*, (2011).

O funcionamento do *NIRS* é baseado na transparência dos tecidos à luz da banda de quase infravermelhos e na medição do sinal de diversos cromóforos como H_2O , diversos lípidos, melanina e citocromo oxidase, mas é mais comum a parametrização dos equipamentos para o sinal da hemoglobina (Rovati *et al.*, 2004). Os modelos de emissão de onda

contínua são os mais utilizados na área clínica ou na investigação, sobretudo os baseados no método de resolução espacial de espectroscopia.

Os equipamentos *NIRS* podem funcionar como “oxímetros tecidulares” ao medirem o sinal da hemoglobina e da mioglobina oxigenadas (por conveniência de simplicidade designadas como HbO_2) e da hemoglobina e da mioglobina não oxigenadas (designadas como HHb).

A contribuição de cada uma das proteínas para o sinal lido pelo *NIRS* é objeto de debate, mas admite-se que a mioglobina seja responsável por 80% do sinal (Davis e Barstow, 2013; Ferrari *et al.*, 2011; Muthalib *et al.*, 2010).

O tecido muscular é atravessado pela fonte emissora de luz e a luz dispersa é captada pelos recetores da sonda, com um volume sob análise de 2 a 6 cm³. Admite-se que este volume permaneça constante durante o período de avaliação. No entanto, nas manobras de oclusão venosa ou arterial realizadas em repouso, não é possível garantir que a relação entre os elementos vasculares e as células musculares permaneça igual. Nas condições de exercício isométrico, admite-se que a limitação ao fluxo seja dependente da intensidade de contração (Kowalchuk *et al.*, 2002). As contrações cíclicas (atividades de pedalar, por exemplo) podem desencadear alternância entre diferentes graus de oclusão fisiológica e momentos de não oclusão com revascularização.

No volume de tecido muscular sob análise da sonda *NIRS*, encontram-se os componentes arteriulares, capilares e venulares, o líquido intersticial e as células musculares, pelo que não é possível determinar com precisão a contribuição de cada um deles para o sinal captado. É comum admitir que a maior contribuição para o sinal *NIRS* provenha da Hb venosa (Ferrari *et al.*, 1997), mas Davis e Barstow (2013) consideram que a concentração de Mb contribui com 50 a 70% do total do sinal de absorção de luz com *NIRS* em repouso e que, com o exercício, os aumentos de 30% da $HbTotal$ (soma de HbO_2 com HHb) são compatíveis com o aumento do hematócrito microvascular com o exercício; no total, estes autores estimam que a contribuição da mioglobina (Mb) corresponda a $\approx 70\%$ da variação do sinal de *NIRS* desde o repouso até o exercício máximo.

Outros autores encontraram maior correlação das alterações da saturação tecidular em oxigénio (S_tO_2) por *NIRS* com a taxa metabólica muscular determinada por espectroscopia com ressonância magnética do que com os valores de S_vO_2 (Neary, 2004).

A interferência da camada de gordura subcutânea tem sido também objeto de estudo e debate. Os equipamentos dispõem, na maioria dos casos, de algoritmos de compensação para a espessura da prega cutânea de cada indivíduo avaliado (Ferrari *et al.*, 2011).

Os sinais da *HHb* e *HbO₂* podem ser utilizados para a obtenção de parâmetros secundários como a *HbTotal* e a *S_tO₂*. A *HbTotal* é indicadora do volume de sangue medido pela sonda, porque se admite que a contribuição da Mb total permaneça constante. A *HbTotal* não é um indicador do fluxo de sangue.

A *S_tO₂* por *NIRS* é calculada como a razão entre o sinal *HbO₂* e *HbTotal* e é um indicador da oxigenação dos cromóforos hemoglobina e mioglobina. Como cada um dos sinais primários (*HHb* e *HbO₂*) se refere ao conjunto da hemoglobina e da mioglobina, e estas têm curvas de dissociação diferentes, a estimação dos valores da saturação da Hb e da Mb é difícil.

A monitorização contínua, não invasiva, da *S_tO₂* é útil no estudo das relações entre a $\dot{V}O_2$ e a regulação do aporte arterial de O_2 . Para Ferrari *et al.* (2011), *S_tO₂* reflete o balanço dinâmico entre o suprimento de O_2 e $\dot{V}O_2$ no volume muscular em estudo. A relação de Fick ($\dot{V}O_2 = \dot{Q}_m \cdot [C_aO_2 - C_vO_2]$) é útil na compreensão do fenómeno em causa, mas é apenas aplicável em situação de estado estacionário. As alterações do *S_tO₂* refletem as alterações da diferença da concentração de oxigénio arterial e venoso que, dos 5 mL·dL⁻¹ em repouso, podem aumentar para valores de 15 mL·dL⁻¹ no exercício intenso, com uma diminuição correspondente da *S_vO₂* de 75% para 25%.

Em repouso, os estudos com *NIRS* permitem determinar a *compliance* microvascular, o fluxo muscular em repouso e mesmo o $\dot{V}O_{2m}$, com recurso a técnicas fisiológicas simples com oclusão venosa e oclusão venosa e arterial (De Blasi *et al.*, 2009; Ferrari *et al.*, 1997). Estas determinações não são aplicáveis, diretamente, no músculo em exercício embora alguns autores tenham proposto técnicas para calcular o $\dot{V}O_{2m}$ (Binzoni *et al.*, 2010). O aumento da *HHb* em exercício representa um $\dot{V}O_{2m}$ superior ao aporte de O_2 a essa região do músculo (Lador *et al.*, 2013).

Os equipamentos *NIRS* têm sido testados para medição indireta contínua do *pH* do líquido intersticial do músculo (Soller *et al.*, 2008), com uso potencial na determinação dos

clássicos limiares metabólicos associados aos domínios de intensidade de exercício incremental (Lee *et al.*, 2011).

Ryan *et al.* (2012) usaram o *NIRS* para calcular os parâmetros da cinética do $\dot{V}O_{2m}$ em repouso após oclusão arterial, em 16 participantes (oito atletas treinados em modalidades de resistência e oito indivíduos não treinados). Encontraram diferenças significativas entre os grupos, com correlação com a função mitocondrial avaliada por *RMN* (tempo de ressíntese do fosfato de creatina (PCr)).

Recentemente, Binzoni *et al.*, (2010), apresentaram um novo método para cálculo do $\dot{V}O_{2m}$ baseado nas alterações de volume sanguíneo durante a contração muscular, relacionadas com a compressão cíclica do músculo esquelético em exercício. Este método é, teoricamente, independente da contribuição da Mb e da influência da camada de tecido gordo.

Richardson *et al.* (1995) determinaram a PO_2 associada à Mb, através de ressonância magnética num ergómetro não metálico, em prova incremental máxima, em normoxia e hipoxia ($F_I O_2$ “4400 m”). A pressão parcial de O_2 intracelular ($P_i O_2$) em exercício máximo, foi de $3,2 \pm 0,3$ mmHg em normoxia e $2,1 \pm 0,2$ mm Hg em hipoxia. A mesma técnica foi replicada para calcular a $P_i O_2$ em repouso e exercício, tanto em condição de normoxia como em hipoxia ($F_I O_2$ de 10%, “5600 m”) (Richardson *et al.*, 2006). Neste segundo estudo, confirmaram-se os valores em exercício máximo e, pela primeira vez, foram determinados os valores da $P_i O_2$ em repouso (34 mm Hg em normoxia e 23 mmHg em hipoxia). Os autores salientam o facto de observarem diminuições mais acentuadas no exercício máximo em normoxia ($P_i O_2$ de 2 a 5 mmHg) que na exposição hipóxica em repouso ($P_i O_2$ de 23 ± 6 mmHg). A função da mioglobina enquanto “tampão” da PO_2 no sarcoplasma e da mioglobina oxigenada no controlo do óxido nítrico foram revistos por Wittenberg e Wittenberg (2003).

Estes resultados foram confirmados igualmente por Tran *et al.*, (1999), mas as descrições do comportamento da $P_i O_2$ com o aumento da intensidade do exercício divergem: Tran *et al.*, (1999) consideram o decaimento proporcional à intensidade enquanto Richardson *et al.*, (2006) indicam que se alcança um valor mínimo próximo da intensidade correspondente a 50% do $\dot{V}O_{2max}$, com tendência para valores estabilizados no mínimo em intensidades superiores.

A interpretação fisiológica dos parâmetros do *NIRS* requer a integração da informação da *HHb* e da *HbO₂*, suportada igualmente pelos parâmetros secundários da *S_tO₂* e *HbTotal* (Quaresima *et al.*, 2012). Thorn *et al.*, (2009) realizaram o estudo do *S_tO₂* em repouso ($n=30$) e identificaram um padrão de diminuição do *S_tO₂*, que designaram como tipo I, sem aparente alteração da *HHb*, associado aos ciclos respiratórios, atividade miogénica, atividade simpática e atividade endotelial e um padrão tipo II, com aumento da *HHb* e apenas relacionado com a atividade simpática e atividade endotelial. A diminuição do *S_tO₂* de tipo I sugere disponibilização de *O₂* adequada, enquanto a do tipo II pode indicar alteração na disponibilização do *O₂* do sangue para os tecidos.

Efeito da altitude na saturação de O₂ no tecido muscular S_tO₂, na HbO₂ e na HHb

A *S_tO₂* muscular em repouso diminui com a diminuição da *P_aO₂*. Admitindo que, em repouso, o $\dot{V}O_{2m}$ se mantém constante, o valor da *S_tO₂* depende do aporte de *O₂*, relacionado com o produto do fluxo arterial (\dot{Q}_m) com a $[O_2]_a$.

O comportamento do \dot{Q}_m em condições de hipoxia aguda (em repouso) foi revisto por Morgan (2007). A autora descreve uma resposta imediata de vasoconstrição simpática, desencadeada pelo envolvimento do reflexo quimiorrecetor carotídeo e por fatores de origem sanguínea ou endotelial (angiotensina II e endotelina I). O efeito constritor é contrariado pela influência por estímulos vasodilatadores mais intensos (exceto no leito vascular pulmonar), com o aumento da epinefrina e peptídeo diurético auricular, o óxido nítrico e da adenosina, libertados pelos eritrócitos e células endoteliais durante a exposição hipóxica, que causam vasodilatação por ligação aos recetores purinérgicos. O efeito vasodilatador ocorre através de vias de sinalização múltipla, redundantes e que entram em ação de acordo com a dose de exposição hipóxica.

Para Morgan (2007), a hipoxia aguda apenas tem um efeito modesto na pressão arterial sistémica e, em alguns casos, nenhum efeito, pela vasodilatação, observada em quase todos os leitos vasculares.

Grassi *et al.*, (2003) descreveram o acentuado aumento da *HHb* na transição do repouso para o exercício constante no domínio de intensidade moderada ou pesada ($n=10$), como idêntico ao comportamento do $\dot{V}O_2$ na fase II. Na fase seguinte, a *HHb* apresenta-se estável na intensidade moderada, enquanto que na intensidade pesada, a *HHb* revela um discreto

aumento até ao final do exercício, semelhante ao que se descreve como “componente lenta” do $\dot{V}O_2$. Os autores realçam a importância da interpretação simultânea da HHb e S_tO_2 : nas transições de intensidade, o aumento da utilização de O_2 reflete-se no aumento da HHb com uma diminuição pouco marcada da S_tO_2 se se verificar uma boa resposta da disponibilização de O_2 com aumento do aporte.

Efeito do exercício na saturação de O_2 no tecido muscular S_tO_2 , na HbO_2 e na HHb

Diversos autores procuraram padrões nos registos da HHb , HbO_2 , $HbTotal$ e S_tO_2 , para caracterizar os domínios de intensidade do exercício, numa abordagem semelhante aos padrões identificados para o $\dot{V}O_2$, a $\dot{V}CO_2$ e a FC e $\dot{V}E$.

Belardinelli *et al.* (1995) usaram um dos primeiros equipamentos *NIRS* disponíveis para identificar a relação entre a acentuação da desoxigenação do músculo em exercício e as alterações características da transição do domínio de intensidade moderado para o pesado, determinadas com base no comportamento do $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$.

Grassi *et al.*, (1999) confirmaram que o início da desoxigenação veno-capilar, avaliada no *m. vastus medialis*, apresentava correlação com a inflexão da concentração do lactato sanguíneo, i.e., com o início da acumulação de lactato na presença de uma diferença veno-capilar da PO_2 relativamente constante, ($n=5$).

Bellotti *et al.*, (2013) realizaram uma investigação de carácter metodológico ($n=32$) e concluíram que a determinação da transição entre os domínios de intensidade moderada e pesada pode ser efetuada com recurso ao *NIRS* com precisão adequada, com a vantagem de não ser invasiva e ser uma técnica de baixo custo.

Rissanen *et al.*, (2012) monitorizaram com sondas *NIRS*, o córtex frontal, o *m. biceps brachii* e o *m. vastus lateralis*, durante uma prova incremental em tapete rolante ($n=9$). Os autores descrevem o aumento da S_tO_2 no *m. vastus lateralis* na transição de “parado em pé” para a caminhada, o que, para DeLorey *et al.*, (2003), é atribuído à ativação do músculo, com efeito imediato sobre o retorno do sangue venoso e a consequente diminuição da $HbTotal$. A velocidades superiores a $8 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$, quando os participantes começam a correr, assiste-se à diminuição da S_tO_2 , com aumento da HHb e da $HbTotal$, refletindo também um aumento do volume do músculo. A velocidade superior a $12 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$

¹, a *HbTotal* começa a decair, embora permaneça mais elevada que a observada na fase de caminhada, como descrito por Marles *et al.*, (2007). Este decaimento é atribuído à vasoconstrição local (Secher e Volianitis, 2006) e a possíveis constrangimentos mecânicos (Kowalchuk *et al.*, 2002).

Os autores consideram o comportamento dos parâmetros *NIRS* congruentes com os resultados já descritos por Lee *et al.*, (2011). Foi possível identificar uma relação entre os pontos de inflexão dos parâmetros *NIRS* e a transição dos domínios de intensidade, tando do moderado para o pesado como do pesado para o severo, por critérios definidos pela troca de gases alveolares ($\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$) e da $\dot{V}E$ (Rissanen *et al.*, 2012).

Heubert *et al.*, (2005) compararam a S_tO_2 em normoxia e em hipoxia ($F_I O_2$ 16%, “2200 m”) durante a transição do repouso para o exercício em ciclo ergómetro a intensidade correspondente a 90% do $\dot{V}O_{2max}$ ($n=9$) e constaram a diminuição de $49,6 \pm 2,5$ % em normoxia para $41,8 \pm 3,4$ %, ao fim de 6 min de exercício. Os valores basais da S_tO_2 , correspondentes ao “repouso” eram idênticos ($61,0 \pm 2,2$ % e $61,3 \pm 1,9$ %, em normoxia e hipoxia, respetivamente).

Casey e Joyner (2012) consideram que a vasodilatação no exercício em hipoxia excede o valor da adição do efeito devido à hipoxia com o efeito devido ao exercício. Para estes autores, a hiperemia do exercício em hipoxia é proporcional à diminuição do conteúdo de O_2 para preservar a disponibilização de O_2 ao músculo e assegurar o ajuste a utilização.

2.3. CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA FISIOLÓGICA POR MODELAÇÃO MATEMÁTICA

2.3.1. NATUREZA SISTÊMICA DA RESPOSTA FISIOLÓGICA

Os sistemas fisiológicos caracterizam-se pela existência de múltiplos processos de controlo que asseguram a manutenção das condições do meio interior em valores compatíveis com a vida, como foi referido no século XIX por Claude Bernard, citado por Noble (2008a). O conceito de *milieu intérieur*, de Claude Bernard, é o princípio subjacente ao conceito de homeostase apresentado por Walter Cannon em 1932.

Os processos de controlo e a não linearidade dos sistemas biológicos estão na base da sua adaptabilidade e autoorganização (Bertalanffy, 1967; Boulpaep e Boron, 2009; Hall, 2011; Noble, 2008).

Os sistemas biológicos exibem ainda propriedades de sistemas complexos, que apresentam múltiplos níveis de organização, com robustez às perturbações e com novas propriedades que emergem das interações entre os múltiplos componentes, mesmo que relativamente simples. As dinâmicas não lineares resultantes, relacionadas com múltiplos ciclos de realimentação, exibem frequentemente um comportamento não intuitivo, aparentemente paradoxal (Sterman, 2000).

Sterman realça que “a complexidade dos sistemas não provém somente do elevado número de constituintes, dos diferentes estados possíveis do sistema ou das múltiplas combinações possíveis, i.e., de uma complexidade combinatória. A complexidade provém da dinâmica relativa às interações dos seus agentes no tempo e da forma como estas interações determinam o comportamento desse sistema (i.e. de uma complexidade dinâmica)” (Sterman, 2001). A relevância do “fator tempo” é manifesta pela dependência do comportamento do sistema em relação ao seu percurso anterior e pela possibilidade de obter respostas imediatas diferentes das respostas diferidas, quando existirem atrasos nos circuitos de realimentação (Sterman, 2000).

Em medicina, a diferença entre respostas imediatas e diferidas está na base de aspetos tão importantes como a temporização do sistema nervoso, a diferença da resposta aguda da resposta de adaptação (ou de falência), o processo de aprendizagem, o envelhecimento, etc.

Para Gallaher (1996), diversos problemas biomédicos, incluindo diabetes, hipertensão e tolerância medicamentosa são fundamentalmente problemas de sistemas de controlo biológico, em que a modelação e a simulação são ferramentas eficazes para o seu estudo sistemático.

A explicação da resposta fisiológica à hipoxia é, portanto, um problema de natureza sistémica, com inerente complexidade dinâmica, em que se torna conveniente recorrer à representação destes comportamentos com recurso a modelos matemáticos de sistemas dinâmicos.

O objetivo da modelação matemática de sistemas fisiológicos, segundo Bailey, citado e adaptado em Beard *et al.*, (2005), é:

- i. Organizar a informação num agregado coerente;
- ii. Raciocinar e calcular de forma lógica sobre as interações e os componentes importantes num sistema complexo;
- iii. Simular, prever e otimizar procedimentos, experiências e tratamentos;
- iv. Rejeitar hipótese e definir novas hipóteses melhoradas.

Os instrumentos de medição usados para monitorizar a resposta fisiológica permitem a recolha de grande quantidade de dados, geralmente sob a forma de “séries temporais” e refletem a complexidade da organização da informação.

O desenvolvimento dos métodos matemáticos acompanha o desenvolvimento geral das etapas científicas descritas como medição, tratamento de dados, processamento da informação, “visualização” e explicação (Wellstead *et al.*, 2009). Segundo estes autores, a biologia sistémica encontra-se na transição entre a fase de “visualização” e de explicação. A etapa explicativa vai recorrer mais intensamente à aplicação da teoria de sistemas e de controlo nos modelos matemáticos desenvolvidos na etapa anterior. Ursino e Magosso (2000) também consideram que a modelação matemática tem potencial para sintetizar a informação numa estrutura teórica coerente.

De acordo com Beard *et al.*, (2005), a interpretação de dados fisiológicos deve ser efetuada com modelos baseados nos princípios fundamentais da física e da química, sem ficar limitada à exposição de dados em termos estatísticos. O autor fundamenta a necessidade do desenvolvimento dos modelos aplicados à biologia e fisiologia com a indicação do *Road Map for Medical Research in the 21st Century* do *National Institutes of Health*.

Os modelos matemáticos baseados em sistemas dinâmicos são diferentes dos modelos matemáticos baseados na estatística porque envolvem uma componente temporal que permite a simulação do comportamento (An *et al.*, 2008). Estes modelos são adequados para lidar com sistemas descritos por um conjunto de séries temporais, como é o caso da caracterização da resposta fisiológica ao exercício. Além disso, nos modelos em sistemas dinâmicos, as relações entre as diferentes variáveis de interesse estão fundamentadas nos princípios da física e da química como a lei da conservação de massa, a lei da conservação de energia, e as leis fenomenológicas dos processos de transporte e difusão.

A utilização dos modelos em sistemas dinâmicos é adequada para o estudo da fisiologia porque envolvem uma componente temporal que permite a simulação do comportamento e também permitem representar comportamentos em diferentes escalas. Para An *et al.*, (2008), os modelos nas escalas dos tecidos, órgãos e sistemas são os mais apropriados porque constituem uma ponte entre a ciência básica, os dados experimentais reducionistas e o fenómeno clínico. Estes modelos são diferentes dos modelos matemáticos baseados na estatística (An *et al.*, 2008).

Wellstead *et al.*, (2009) consideram que a aplicabilidade dos modelos em sistemas dinâmicos abrange escalas mais vastas, como as dos processos metabólicos, vias de sinalização e sistemas de regulação de genes, em que também as ferramentas da modelação matemática podem ser usadas na a descrição destes processos. Os problemas complexos da fisiologia, com os seus múltiplos sistemas de controlo, são problemas de análise dos sistemas dinâmicos cujas soluções são tratadas pelos métodos matemáticos associados a este tipo de modelos numéricos (Wellstead *et al.*, 2009).

As soluções dos modelos matemáticos desenvolvidos na fisiologia têm o propósito de funcionar como uma ferramenta de análise, como é o caso da análise da sensibilidade a perturbações, o desenvolvimento de cenários e a avaliação de novas estratégias de

intervenção ou tratamento (Parker e Cermont, 2010). Em resumo, os modelos em sistemas dinâmicos são adequados para lidar com sistemas descritos por um conjunto de séries temporais, como é o caso da caracterização da resposta fisiológica ao exercício.

2.3.2. ANTECEDENTES DA MODELAÇÃO MATEMÁTICA EM FISIOLOGIA

Em 1965, Arthur Guyton foi um dos autores do artigo *A Mathematical Model of Respiratory Control System* (Milhron *et al.*, 1965). A representação do sistema circulatório num modelo de dois compartimentos com recurso a relações lineares entre as variáveis, proposta por Guyton em 1966, é considerada um contributo significativo para a compreensão da regulação da circulação (Keener e Sneyd, 2009). A perspetiva da modelação em fisiologia médica é patente nas obras do autor, utilizadas com frequência no ensino da fisiologia médica (Guyton, 1986; Hall, 2011).

Grodins *et al.*, (1967) publicaram um modelo de três compartimentos (pulmão, cérebro e outros tecidos) que descreve o comportamento do O_2 , do CO_2 e do N_2 e que tem servido como referência para o desenvolvimento de outros modelos. O modelo de Grodins é considerado o desenvolvimento do protótipo apresentado pelo mesmo autor em 1964.

Um dos primeiros modelos em que se descrevem os processos energéticos durante o exercício foi publicado por Margaria (1976). Este modelo era um modelo hidráulico qualitativo e só cerca de uma década depois foi publicada a resolução algébrica de um modelo equivalente (Morton, 1985).

Wilson e co-autores apresentaram uma proposta do controlo da respiração mitocondrial em que a taxa de respiração mitocondrial é dependente do rácio extramitocondrial do $[ATP]/[ADP][Pi]$ e do nível de redução do citocromo c (relativo ao rácio $[NAD^+]/[NADH]$) (Wilson *et al.*, 1977; Erecińska e Wilson, 1978). Os autores deram continuidade ao estudo da regulação energética e, mais tarde, incluíram o parâmetro da PO_2 no seu modelo matemático e confirmaram a dependência da fosforilação oxidativa da concentração de O_2 , experimentalmente avaliada em preparação isolada de mitocôndrias de rato (Wilson *et al.*, 1979).

Em 1990, Linnarsson apresentou o que considerou como o contributo da engenharia de sistemas para a compreensão da resposta bioenergética na transição do repouso para o exercício. No mesmo ano, diversos autores apresentaram contributos para o estudo dos mecanismos de controlo dos gases ventilatórios (Hughson, 1990), propondo orientações para a construção de modelos da dinâmica dos gases (Swanson, 1990) e indicando os determinantes fisiológicos da cinética do O_2 (Whipp e Ward, 1990).

Barstow *et al.*, (1990) publicaram um modelo de três compartimentos condensados (sistema pulmonar, circulatório e músculo em exercício) e demonstraram como a interação entre o sistema circulatório e respiratório explica as características da fase inicial (fase I, cardiodinâmica) e da fase intermédia (fase II), na transição do repouso para o exercício.

Wagner (1993) apresentou um modelo numérico que integrava no mesmo sistema de equações os processos de difusão e convecção entre o ar ambiente e a mitocôndria, baseado em equações apresentadas separadamente por outros autores. (Riley e Cournand, 1949; Scheid e Piiper, 1986) Com este modelo, Wagner demonstra que, em altitude extrema, a difusão do O_2 pode tornar-se o fator limitante para a diminuição do desempenho em atividades motoras. O modelo então apresentado sofre evoluções, mas, em 2011, ainda era utilizada uma aproximação linear para descrever o comportamento da dissociação da Hb em função da PO_2 (Wagner, 2011). Em 2014, Wagner faz parte do grupo de investigação que apresenta uma versão do modelo com múltiplas equações não lineares para estimar a produção de espécies reativas de O_2 na altitude elevada e extrema (Cano *et al.*, 2014). Wagner é coautor dos trabalhos que conduziram à medição da pressão parcial de O_2 mitocondrial em exercício (PO_{2m}) por RMN (Richardson, *et al.*, 1995, 2006).

Cabrera *et al.*, (1998) apresentaram um modelo matemático do balanço de massa e das características da cinética do glicogénio, glicose, piruvato, lactato, O_2 , CO_2 e ATP entre o compartimento esplâncnico, muscular e “outros tecidos”. O modelo testa a regulação do lactato em situação de hipoxia, em repouso. Em 1999, o mesmo grupo de autores apresentou a análise do metabolismo do lactato em exercício, numa evolução do modelo de 1998 (Cabrera *et al.*, 1999). Zhou *et al.*, (2005), do *Center for Modeling Integrated Metabolic Systems*, sob orientação de Marco Cabrera, apresentaram um modelo do metabolismo cardíaco em situação de isquemia com três domínios distintos (sanguíneo,

citossólico e mitocondrial), incluindo 31 espécimes químicos. Lai *et al.*, (2009; 2007; 2006), do mesmo grupo de investigação, apresentaram versões melhoradas de modelos de transporte e utilização de O_2 , incluindo a componente de regulação metabólica e do fluxo, com utilização da monitorização da oximetria do tecido muscular em situação de exercício de intensidade moderada, pesada e severa. O modelo apresentado em 2009 estuda a concentração de O_2 nas dimensões espacial e temporal, enquanto os modelos anteriores consideram apenas a evolução no tempo (i.e., consideram os valores no comprimento do capilar como sendo um ponto ao qual aplicam todas as propriedades físicas dos capilares, designados como modelos de parâmetros condensados).

Mader (2003) apresentou um modelo do controlo metabólico da produção oxidativa e glicolítica de ATP, como função do consumo de ATP em repouso e em exercício. O modelo de Mader utiliza um sistema de duas equações diferenciais não lineares de primeira ordem e 29 equações algébricas. Este modelo é complementado com a distribuição e eliminação do lactato no compartimento muscular e sanguíneo. O modelo adequa-se à representação dos três sistemas energéticos (aeróbio, anaeróbio láctico e anaeróbio aláctico).

Stuhmiller e Stuhmiller (2005) desenvolveram um modelo da respiração, circulação e utilização de O_2 para prever o efeito da exposição aguda ao monóxido de carbono. Este modelo esteve na base do trabalho de Ng e Stuhmiller (2011), com um novo modelo que integra a resposta ao exercício e explora a influência da fadiga em ambientes hipóxicos, baseado no comportamento da PO_2 , e que descreve a dinâmica da ventilação, lactatémia e débito cardíaco.

Bourdillon *et al.*, (2009) apresentaram um modelo matemático para calcular o valor dos coeficientes de difusão do O_2 pulmonar e tecidual e estimar a contribuição do sangue arterial, capilar e venoso para o sinal da oximetria muscular obtida por espectroscopia de quase infravermelhos a diferentes altitudes.

Moxnes *et al.*, (2012) recorreram à modelação matemática para testar a relação entre a potência e capacidade dos sistemas energéticos aeróbio e anaeróbio láctico e a potência desenvolvida durante a atividade física em ergómetro. Moxnes e Sandbakk (2012) desenvolveram um modelo de produção e remoção do lactato no compartimento muscular

e sanguíneo, validado com um sujeito e relatam divergências nas simulações em exercício inferiores a $0,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Benson *et al.*, (2013) desenvolveram um modelo baseado no modelo de Barstow *et al.*, (1990) para descrever as interações dinâmicas entre a cinética do $\dot{V}O_{2p}$ e a resposta ventilatória, circulatória e neuromuscular no transporte e utilização de O_2 .

Lador *et al.*, (2013) modelaram a transição do repouso para o exercício (100 W) em normoxia e em alta altitude (“5000 m”) para identificar alterações no comportamento da cinética do $\dot{V}O_2$.

A utilização da modelação matemática da eliminação de CO_2 na explicação do funcionamento do pulmão normal ou atelectásico foi recentemente apresentada por Pomprapa *et al.*, (2014).

2.4. IDENTIFICAÇÃO DAS NECESSIDADES DE INVESTIGAÇÃO

Na caracterização da resposta fisiológica ao exercício em altitude, os trabalhos encontrados não utilizaram intensidades comparáveis entre participantes, baseadas na determinação dos domínios de intensidade para cada indivíduo, de acordo com as recomendações da *European Heart Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, *American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* e *Canadian Association of Cardiac Rehabilitation* (Mezzani *et al.*, 2012)

Wehrlin *et al.*, (2006) utilizaram uma intensidade individualizada para cada participante, correspondente a 55% do $\dot{V}O_2max$. Mas não é possível garantir que esta intensidade corresponda ao domínio de intensidade moderado, porque alguns participantes podem apresentar a transição do limiar moderado para o pesado a valores próximos dos 50% do $\dot{V}O_2max$ (Jones e Poole, 2005).

Clark *et al.*, (2007) estudaram o efeito da altitude simulada a diferentes intensidades, mas utilizaram potências impostas idênticas para todos os participantes. Estes autores não monitorizaram o conteúdo de HbO_2 e HHb no tecido muscular ativo.

Não foram encontrados trabalhos sobre a resposta fisiológica ao exercício de intensidade moderada em estado estacionário com a modificação da altitude simulada administrada de forma abrupta. A modificação abrupta da altitude tem interesse no estudo da altitude simulada, como ocorre na prática corrente na hipoxia normobária, embora seja uma condição invulgar nas atividades em altitude natural. O registo dos comportamentos durante a modificação da altitude tem interesse para a validação de previsões do modelo porque recria as condições diferentes daquelas em que o modelo foi calibrado.

Além disso, não foram encontrados trabalhos sobre o efeito da *HIE* na resposta fisiológica ao exercício moderado, mas reconhece-se a importância de condições de prévia exposição ao *stress* hipoxémico (permanência intermitente em altitude, apneia de sono ou outras condições que provoquem hipoxemia) (Prabhakar *et al.*, 2005; For *et al.*, 2001; Garvey *et al.*, 2012; Romer *et al.*, 2006)

Para responder à primeira questão de investigação colocada na introdução, relativa ao efeito da altitude nas características do exercício de intensidade moderada, baseamo-nos nos estudos de Belardinelli *et al.*, (1995a) sobre a relação entre a PO_2 intersticial do músculo em exercício e as contribuições do metabolismo aeróbio e anaeróbio. Os autores indicam o quociente perfusão/utilização ($\dot{Q}_m/\dot{V}O_2$) como fator determinante da PO_2 .

No entanto, esta relação não é apropriada na presença de uma diminuição da concentração de O_2 no sangue arterial e a \dot{Q}_m deve ser substituída pela disponibilização de O_2 ao tecido muscular em exercício ($dO_2\text{entrada}/dt$), dada por: $dO_2\text{entrada}/dt = \dot{Q}_m \cdot [O_2]_{\text{arterial}}$.

A necessidade de testar a diminuição do quociente $(dO_2\text{entrada}/dt)/\dot{V}O_2$, sugere o uso de uma condição experimental que assegure $\dot{V}O_2$ constante (teste de intensidade constante no domínio moderado) e diminuição da $F_I O_2$. Como as técnicas de avaliação do fluxo muscular em exercício são invasivas ou de difícil execução, será necessário monitorizar o índice de oxigenação muscular ($S_t O_2$). As alterações encontradas na resposta fisiológica ao exercício em altitude deverão ser explicadas por um modelo matemático que inclua as equações de balanço do O_2 no tecido muscular. De acordo com as recomendações de Hofmann e Tschakert (2011), a intensidade de exercício será individualizada com base nos resultados de um teste prévio para determinação dos domínios de intensidade de cada sujeito.

Para responder à segunda questão de investigação, referente ao efeito da hipoxemia induzida pelo exercício (*HIE*) na alteração da resposta fisiológica em altitude, baseamo-nos na incidência esperada de 10 a 20% de casos de *HIE*. Os resultados esperados são diferentes consoante os mecanismos evocados na *HIE*: se a *HIE* representar um problema de difusão alvéolo-capilar, então a diminuição do gradiente de difusão em altitude pode acentuar a diminuição da $S_p O_2$ no grupo de participantes com *HIE*; se a *HIE* representar um problema de ventilação-perfusão por aumento da velocidade de trânsito capilar pulmonar, então não deveremos encontrar alterações nas manifestações de hipoxia porque o exercício é moderado (Stewart e Pickering, 2007). Complementarmente, o efeito de múltiplos episódios anteriores de *HIE* nestes participantes pode condicionar a resposta atual à exposição hipóxica com atenuação da diminuição da $S_p O_2$ no exercício em altitude do grupo de participantes com *HIE*.

3. INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

3.1. MATERIAL E MÉTODOS

3.1.1. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

O desempenho em exercício foi avaliado com ergómetros e outros equipamentos destinados à monitorização dos parâmetros relevantes da resposta fisiológica ao exercício.

No Quadro 3.1 estão representados os equipamentos usados no laboratório de fisiologia do exercício para este trabalho de investigação.

Quadro 3. 1 Lista dos equipamentos usados com a indicação dos principais parâmetros fisiológicos associados a esses equipamentos, modelo e fabricante

EQUIPAMENTO	PARÂMETROS			Modelo, Fabricante
	Primários	Secundários		
ANALISADOR DE GASES (“ <i>breath-by-breath</i> ”)				
Fluxómetro	Freq. Respiratória Volume Corrente	$\dot{V}E$		Metamax 3B, Cortex Biophysik, Leipzig, Alemanha
Analizador CO ₂	$PetCO_2$	$\dot{V}CO_2$	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	
Analizador O ₂	$PetO_2$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ $\dot{V}O_{2max}$	Quark B2, Cosmed, Italia
Cardio frequencímetro	Freq. Cardíaca (<i>FC</i>)			rs800CX, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia
OXÍMETRO DE ONDA DE PULSO				WristOx2, modelo 3150, Nonin medical Inc., Plymouth, USA
ANALISADOR DE LACTATO				Lactate Pro LT-1710 (Arkray KDK)
NIRS	OHb HHb	Hb Total OHb-HHb StO_2		Nimo, Nirox srl, Brescia, Itália
ERGÓMETRO	Taxa de trabalho (ou potência desenvolvida)			SRM, Alemanha
HIPOXICADOR	$F_I O_2$			Higher Peack, USA

Analizador de gases

Para a determinação direta das variáveis ventilatórias foram utilizados dois sistemas de análise de gases *breath by breath*: o sistema Quark B2, Cosmed, *Italia* no estudo com o grupo de triatletas e o sistema Metamax 3B, Cortex Biophysik, Leipzig, *Germany*, para o estudo com os atletas do BTT. Os dados respiratórios foram recolhidos continuamente e, depois, foram processados em médias móveis de dez segundos.

Oximetria de onda pulso

A oximetria de onda de pulso foi efetuada com o equipamento WristOx₂, modelo 3150, Nonin medical Inc., Plymouth, Estados Unidos, equipado com sensor para o lóbulo da orelha, para medição da S_pO_2 no teste incremental máximo e no exercício em altitude simulada. Os dados da oximetria de pulso foram recolhidos continuamente e processados em médias móveis de dez segundos. Os valores da S_pO_2 são uma aproximação dos valores da S_aO_2 . Quando indicado, foi aplicada a relação sugerida por Woorons *et al.*, (2005) para cálculo da S_aO_2 : ($S_aO_2 = 0,86 \times S_pO_2 + 12,99$).

Analizador de Lactato

Para o doseamento do lactato sanguíneo utilizou-se o analisador portátil Lactate Pro LT-1710 (Arkray KDK) e as fitas Arkrey Pro Test Strip, para uma amostra de 20 µl de sangue. O sangue capilar foi colhido do dedo indicador, nos 30 segundos finais de cada patamar.

NIRS

Para a determinação direta do conteúdo de oxigénio tecidual foi utilizada uma técnica não invasiva, de espectrometria, baseada nas características da hemoglobina e mioglobina quanto à absorção da “luz de quase infravermelhos”.

O aparelho utilizado é da marca Nimo (Nirox srl, Brescia, Itália) equipado com uma sonda ótica para o músculo. O equipamento produz uma emissão contínua de luz (CW-NIRS) e combina a abordagem do registo a distâncias múltiplas com a avaliação do comprimento de onda da água para aumentar a precisão da técnica CW-NIRS (Rovati *et al.*, 2003). A intensidade da luz incidente e transmitida foi gravada continuamente a 40 Hz e usada para estimar as concentrações da oxihemoglobina e oximioglobina (HbO_2 , na

designação simplificada), deoxihemoglobina e deoximioglobina (*HHb*, na designação simplificada) (Rovati *et al.*, 2003; 2004). Os dados da oximetria tecidual foram recolhidos continuamente com uma sonda colocada no músculo *vastus medialis* e processados em médias móveis de dez segundos.

Hipoxicador

Para administração da mistura de gases foi utilizado um hipoxicador, com filtragem de O_2 por carvão ativado (Higher Peak, USA, modelo Mag-10).

3.1.2. MEDIDAS DE SEGURANÇA

Os participantes estavam familiarizados com o treino desportivo e com a avaliação laboratorial. Os participantes no estudo de hipoxia eram maiores de idade e não apresentavam contraindicações nem restrições no exame médico desportivo.

Os objetivos do estudo foram transmitidos aos participantes, tendo sido explicados os procedimentos, os potenciais benefícios, os riscos e os planos de contingência. Os participantes deram o seu consentimento informado antes do início das recolhas laboratoriais. O projeto de investigação foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Ciência Médicas (Universidade NOVA de Lisboa, nº 18/2014/CEFCM).

Durante a realização de cada um dos testes, os participantes foram instruídos a pararem o exercício quando desejassem, por sintomas de esgotamento físico ou relacionados com o mal agudo de montanha (*MAM*).

No exercício em altitude simulada, o valor mínimo de segurança da S_pO_2 foi estipulado em 75% ($\pm 3\%$).

No final de cada patamar, o estado de fadiga foi controlado com a aplicação da escala de *BORG* (RPE, 6-20) e questionados os sintomas de *MAM*.

A concentração de O_2 na mistura de gases inalatórios foi controlada com um analisador de O_2 ambiental *Oxycheq ExpeditionX*, Florida, USA, colocado na saída do hipoxicador durante todo o teste. Os atletas foram aconselhados a permanecer no local do teste 15

minutos após exercício, para confirmar que não manifestavam qualquer tipo de sintoma de MAM. Os testes foram realizados na presença de um médico.

3.1.3. AVALIAÇÃO NO LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA

Os participantes eram atletas federados de triatlo e BTT, duas modalidades de resistência.

Quadro 3.2 Características dos participantes no projeto de investigação. Os atletas de triatlo participaram na avaliação no exercício incremental, mas não participaram no estudo de hipoxia. Os atletas de BTT participaram em ambos os estudos

n	GÊNERO	MODALIDADE	IDADE	ALTURA (cm)	PESO (kg)	HORAS DE TREINO por semana	$\dot{V}O_{2max}$ (L · min ⁻¹)
20	Masculino	BTT	33 (10)	177,05 (5,69)	69,68 (6,09)	12,6 (1,20)	4,51 (0,51)
10	Masculino	Triatlo	18 (2)	173,2 (7,32)	66,37 (5,05)	Aprox. 20	4,6 (1,52)

Os participantes foram instruídos para se apresentarem no laboratório repousados, normalmente hidratados, com última refeição tomada a não menos de três horas, tendo evitado exercício extremo nas 24 horas anteriores a cada sessão de avaliação. Antes de os procedimentos terem início, foi realizada a uma verificação suplementar sobre o estado de saúde e ocorrência clínicas. Os parâmetros antropométricos (peso e massa corporal através de bioimpedância elétrica) foram registados antes das provas de esforço.

Exercício incremental no ciclo ergómetro (IncST)

Determinação do $\dot{V}O_{2max}$

Na primeira visita ao laboratório, os participantes realizaram uma prova com exercício incremental para determinação do $\dot{V}O_{2max}$. O exercício foi precedido de um período de dois minutos em repouso. O aquecimento, com cinco minutos de duração, foi efetuado com uma potência de 75 W. A prova incremental foi iniciada a 100 W, com patamares de intensidade constante de um minuto e incrementos sucessivos de 30 W.

A prova terminava quando se atingiam os critérios de conclusão de uma prova de $\dot{V}O_{2max}$, por exaustão do atleta, por falência de equipamento ou por indicação do médico responsável.

Os atletas pedalarão a uma frequência de conforto, por eles determinada, situada entre as 70 e 90 rotações por minuto. Os ajustamentos efetuados na altura do assento e do guiador e a frequência utilizada foram registados para serem replicados nas avaliações subsequentes. A determinação do $\dot{V}O_2max$ foi efetuada *a posteriori*, com base no máximo valor médio das determinações efetuadas num período de 30 segundos, de acordo as recomendações da *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* (Mezzani *et al.*, 2012).

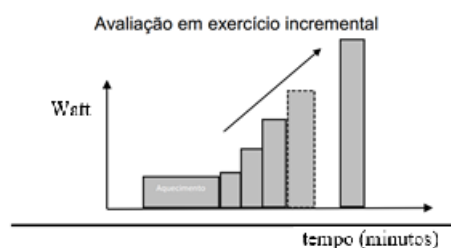


Fig. 3.1 Representação da avaliação em exercício incremental

Quadro 3.3 Valores do $\dot{V}O_2max$ e Peso Corporal. $\dot{V}O_2max$ é a utilização máxima de oxigénio em L·min⁻¹; DP é o desvio padrão da amostra; n é o número de casos

Avaliação em exercício incremental (IncST)		
	$\dot{V}O_2$ (sujeitos =30)	Peso Corporal (sujeitos =30)
s1	5,23	62,0
s2	3,05	56,0
s3	5,70	68,1
s4	6,32	69,4
s5	4,08	70,3
s6	4,95	73,8
s7	2,65	55,1
s8	6,67	76,0
s9	4,06	61,8
s10	3,55	58,7
s21	4,26	67,0
s22	4,59	66,0
s23	4,19	67,5
s24	5,16	81,0
s25	5,87	78,0
s26	4,81	73,0
s27	4,51	60,0
s28	4,49	63,0
s29	4,83	72,0
s30	5,02	72,0
s31	4,61	74,0
s32	4,61	73,0
s33	4,40	69,0
s34	4,42	73,0
s35	3,67	64,0
s36	4,80	78,0
s37	3,68	63,0
s38	4,52	72,0
s39	4,36	70,0
s40	3,31	58,0
Média	4,12	68,16
DP	0,93	6,55
n	30	30

Determinação dos limiares

Os limiares da intensidade do exercício representam transições entre os domínios de intensidade. A determinação destes limiares foi também efetuada *a posteriori* e efetuada pela identificação de descontinuidades no comportamento da resposta fisiológica ao exercício (Wasserman e Mcilroy, 1964):

- i) O 1.º limiar é assinalado pelo aumento da $\dot{V}CO_2$ em relação ao aumento da potência e marca a transição entre o domínio de intensidade moderado e o pesado. Corresponde ao aumento inicial da lactatémia ($[La]$) e é também designado limiar aeróbio. Pode ser determinado com base no comportamento da $[La]$, ventilação ($\dot{V}E$), equivalente respiratório do O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$), “V-slope” (relação $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$) ou com base na frequência respiratória (FR). No nosso estudo, recorreremos mais frequentemente ao $\dot{V}E/\dot{V}O_2$.
- ii) O 2.º limiar é assinalado pelo aumento da $\dot{V}E$ em relação ao aumento da $\dot{V}CO_2$ e marca a transição entre o domínio de intensidade pesado e o severo. Corresponde ao estado estacionário máximo da $[La]$ e é geralmente conhecido como limiar anaeróbio. Pode ser determinado com base no comportamento da $[La]$, ventilação ($\dot{V}E$), equivalente respiratório do O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$), equivalente respiratório do CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$), FR e FC . No nosso estudo recorreremos mais frequentemente ao $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$.

Exercício constante de intensidade moderada e altitude simulada crescente (HypoxST)

Na avaliação do exercício constante de intensidade moderada, a potência imposta permanece constante. As recolhas foram efetuadas num laboratório localizado ao nível do mar, com condições de temperatura e humidade controladas. A simulação das diferentes altitudes foi efetuada com um sistema de administração de gases por máscara facial, representado esquematicamente na Fig. 3.2.

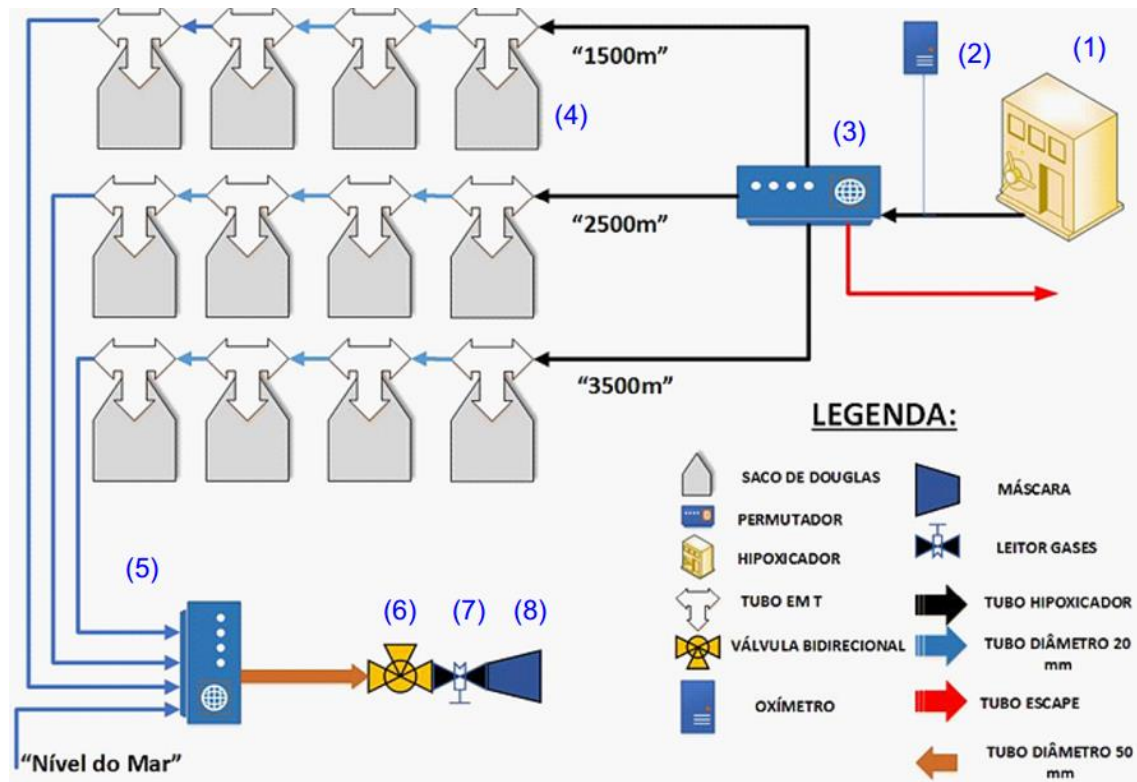


Fig. 3.2 Representação esquemática do sistema de administração para simulação de altitude.

O sistema de administração das diferentes composições de gases é constituído por:

1. Hipoxicador *Higher Peak, USA*, modelo Mag-10
2. Oxímetro ambiental – para controlo da % de O_2 à saída do hipoxicador
3. Permutador – dispositivo de seleção do canal de saída para cada um dos três conjuntos de sacos de Douglas. O sistema permite igualmente a saída para uma “via de escape”, que assegura a evacuação da mistura hipóxica para fora do laboratório
4. Sacos de Douglas – três conjuntos diferentes de quatro sacos de Douglas com 50 L de capacidade individual, ligados em série, contendo misturas de gases com diferentes % de O_2 , correspondentes a
 - a. 17,3% de O_2 , para simulação de altitude de 1500 m (altitude baixa)
 - b. 15,5% de O_2 , para simulação de altitude de 2500 m (altitude moderada)
 - c. 13,5% de O_2 , para simulação de altitude de 3500 m (altitude elevada)
5. Conexão com sistema de admissão – cada conjunto de quatro sacos tem tubagem de saída de 22 mm diâmetro, agrupados para um tubo conjunto com 50 mm de diâmetro, que permite os elevados fluxos exigidos pelo aumento de ventilação com o exercício em hipoxia, sem aumento da resistência
6. Válvula de duas vias de sentido único – Tubo em “T”, com válvulas unidireccionais que asseguram uma via de entrada de ar independente da saída dos gases expirados (*Hans Rudolph Inc. Kansas City, MO, USA, série 2600*)

7. Fluxómetro e recolha de gases – a turbina e o dispositivo terminal da recolha de gases do analisador (*Metamax 3B, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany*) são colocados na conexão de dois sentidos
8. Máscara – a estanquicidade do sistema de administração e de recolha é assegurada pelo uso de uma máscara facial (*Hans Rudolph Inc. Kansas City, MO, USA, modelo 7930* de adulto)

O ciclo ergómetro foi ajustado para a altura de selim e guiador, de acordo com as preferências de cada atleta.

O equipamento de avaliação foi aplicado com o atleta já instalado no ciclo ergómetro. O atleta teve oportunidade de se habituar à máscara facial e ao sistema de administração de gases, na condição de repouso e a respirar o ar ambiente.

O aquecimento foi realizado durante três minutos, com uma intensidade moderada correspondente a 75 watt, idêntica para todos os atletas, mas inferior à intensidade do teste.

A intensidade do teste de “Exercício constante de intensidade moderada e altitude simulada crescente” (*HypoxST*) foi determinada individualmente com base nos valores na prova incremental (*IncST*).

A avaliação em exercício constante foi composta por quatro períodos de seis minutos. O primeiro período foi efetuado com ar ambiente no sistema de administração, correspondente à fração inspiratória (F_{IO_2}) de 20,9%. O segundo período do teste foi efetuado com F_{IO_2} de 17,3% (altitude simulada de 1500 m), obtido pelo acoplamento do conjunto correspondente de sacos de Douglas. A operação de mudança de gases foi efetuada manualmente e fora do alcance visual do atleta. O terceiro período do teste foi efetuado com F_{IO_2} de 15,5% (altitude simulada de 2500 m) e o quarto período tem uma F_{IO_2} de 13,5% (altitude simulada de 3500 m).

No final do exercício, o sistema de administração de gases é permutado para admissão de ar ambiente e os atletas realizam um período de recuperação, sem pedalar, com continuação do registo de parâmetros por mais cinco minutos.

O protocolo de administração é representado na Fig. 3.3.

Exercício constante de
intensidade moderada e
altitude simulada crescente

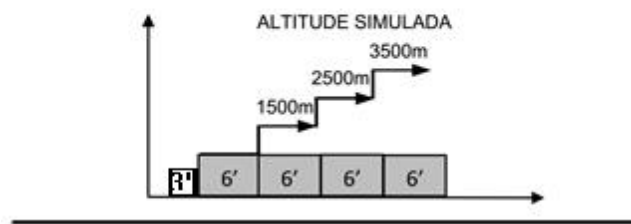


Fig. 3.3 Representação da avaliação em exercício constante de intensidade moderada e altitude simulada crescente

Os atletas de BTT foram informados previamente que iriam participar num teste com intensidade constante e no domínio de intensidade moderado e com diferentes altitudes simuladas. Para evitar alteração das respostas por antecipação, os participantes foram informados que estas altitudes simuladas ocorreriam de forma aleatória entre os 1500 m e os 3500m e em períodos de diferente duração.

3.2. RESULTADOS

3.2.1. RESULTADOS DO EXERCÍCIO EM DIFERENTES ALTITUDES SIMULADAS

A monitorização da resposta fisiológica ao exercício de intensidade moderada a diferentes altitudes simuladas foi efetuada com um grupo de 20 atletas de BTT.

Descrição do comportamento de um caso

A resposta fisiológica ao exercício em diferentes altitudes simuladas foi monitorizada com cardiofrequencímetro, analisador de gases, oxímetro de onda de pulso, oxímetro do tecido muscular e analisador de lactatémias, já descritos anteriormente.

Os dados laboratoriais de um dos participantes na avaliação laboratorial (s22) são apresentados nas Fig. 3.4 a Fig. 3.9.

Estes parâmetros são apresentados como o valor médio dos registos dos equipamentos a cada intervalo de dez segundos, com a exceção dos valores de lactatémias, em que foi efetuada apenas uma recolha por cada altitude.

As Fig. 3.4 a Fig. 3.9 incluem todo o período de monitorização laboratorial do teste de exercício constante de intensidade moderada, efetuada a nível do mar e nas altitudes simuladas. A monitorização inclui o registo em repouso, a fase de exercício de aquecimento, os quatro períodos de exercício constante com diferentes condições de administração de gases inspirados e a recolha na fase de recuperação.

Neste procedimento experimental, as transições de intensidade de exercício ocorrem de forma abrupta, no início do aquecimento, na transição do aquecimento para o teste e na cessação do exercício. As transições entre as diferentes altitudes simuladas foram igualmente efetuadas de forma abrupta. As características dos gases inspirados foram descritas na seção “Material e Métodos”. Por uma questão de simplicidade, estes quatro períodos de teste em exercício passarão a ser descritos como “nível do mar” para o ar ambiente, correspondente a $F_I O_2$ de 20,9%, “1500 m” para a altitude simulada a uma $F_I O_2$ de 17,3%, “2500 m” para $F_I O_2$ de 15,5% e “3500 m” para $F_I O_2$ de 13,5%.

A Fig. 3.4 apresenta o comportamento da ventilação ($\dot{V}E$, em $L \cdot \text{min}^{-1}$). No início da fase de aquecimento (exercício com potência de 75 W), a $\dot{V}E$ aumenta rapidamente nos primeiros segundos, dos 10 $L \cdot \text{min}^{-1}$ de repouso, e estabiliza após 90 segundos, nos 32 $L \cdot \text{min}^{-1}$. Na transição do aquecimento para o exercício a 170 W, a $\dot{V}E$ apresenta novamente um rápido incremento inicial e alcança novo estado estacionário, agora após 120 segundos, com valores próximos dos 50 $L \cdot \text{min}^{-1}$. O valor médio dos dois últimos minutos desta fase de exercício a “nível do mar” foi $50,17 \pm 2,6 L \cdot \text{min}^{-1}$.

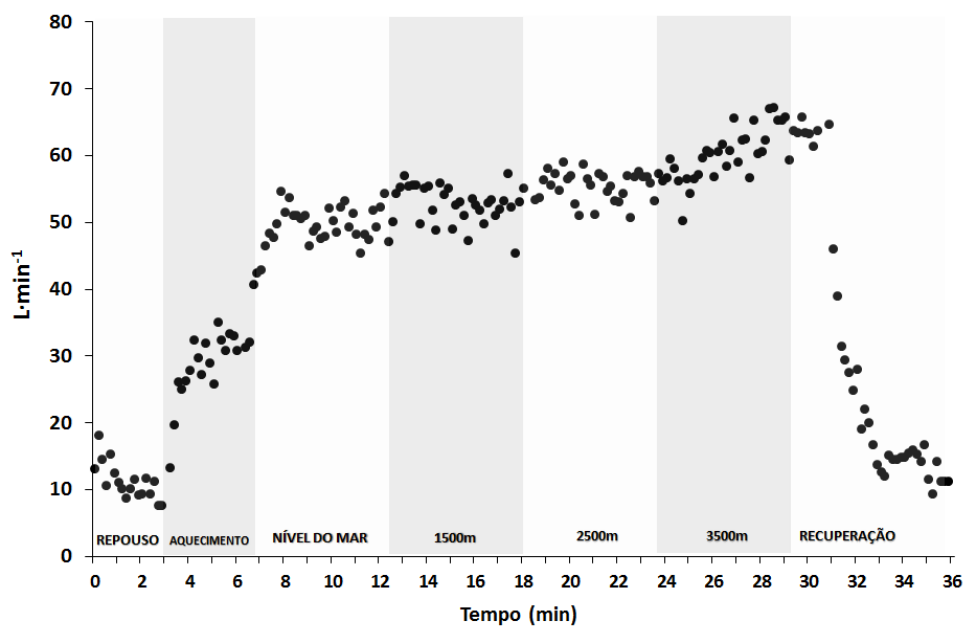


Fig. 3.4 Ventilação ($\dot{V}E$) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a três níveis de altitude simulada (“1500 m”, “2500 m” e “3500 m”)

Nas transições entre diferentes períodos de altitude simulada, realizados a potência constante de 170 W, constata-se que a $\dot{V}E$ também apresenta aumentos, embora de menor amplitude.

Nos períodos “nível do mar”, “1500 m” e a “2500 m”, os valores da $\dot{V}E$ estabilizam durante os seis minutos de duração de cada período. A “3500 m” a $\dot{V}E$ apresenta incrementos durante praticamente toda a duração do período e não se considera que se tenha alcançado um estado estacionário da $\dot{V}E$.

Os valores médios dos dois últimos minutos de cada período foram os seguintes: “nível do mar” = $50,17 \pm 2,6$, “1500 m” = $52,35 \pm 3,1$, “2500 m” = $56,35 \pm 2,2$ e “3500 m” = $63,71 \pm 2,0 L \cdot \text{min}^{-1}$.

A Fig. 3.5 apresenta em conjunto o comportamento da produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$, em $L \cdot min^{-1}$) e do consumo de oxigénio ($\dot{V}O_2$, em $L \cdot min^{-1}$). A $\dot{V}CO_2$ apresenta um comportamento semelhante ao descrito para a $\dot{V}E$, tanto nas transições de exercício como nas transições de altitude. Verifica-se que a $\dot{V}CO_2$ aumenta com a intensidade de exercício, mas também aumenta a cada patamar de altitude, apesar de a intensidade de exercício permanecer constante. Nos períodos “nível do mar”, “1500 m” e “2500 m”, os valores da $\dot{V}CO_2$ estabilizam durante os seis minutos de duração de cada período. A “3500 m”, a $\dot{V}CO_2$ apresenta valores mais dispersos, com incrementos durante praticamente todo o período, sem se observar um estado estacionário. Os valores médios da $\dot{V}CO_2$ nos dois últimos minutos de cada período foram: “nível do mar” = $2,46 \pm 0,11$, “1500 m” = $2,61 \pm 0,10$, “2500 m” = $2,67 \pm 0,07$ e “3500 m” = $2,81 \pm 0,16$.

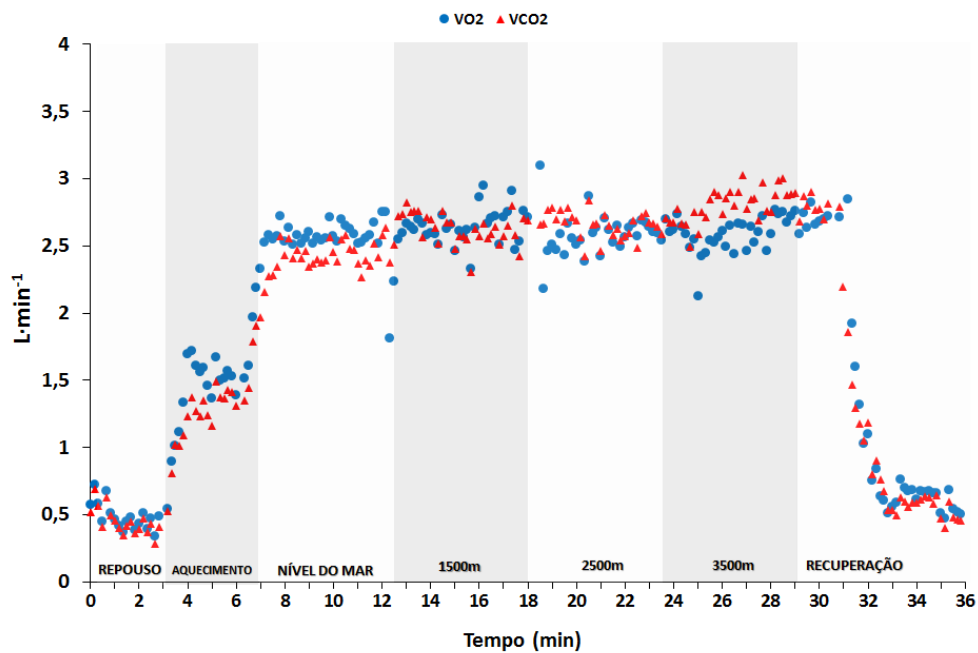


Fig. 3.5 Produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) e consumo de oxigénio ($\dot{V}O_2$) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a três níveis de altitude simulada (“1500 m”, “2500 m” e “3500 m”)

O $\dot{V}O_2$ apenas apresenta um comportamento semelhante ao da $\dot{V}E$ e da $\dot{V}CO_2$ nas transições de intensidade de exercício, em que os aumentos de amplitude do $\dot{V}O_2$ são proporcionais aos aumentos de intensidade do exercício. Pelo contrário, nas transições de altitude simulada, o $\dot{V}O_2$ mantém-se constante. Os valores médios do $\dot{V}O_2$ dos dois últimos minutos de cada período foram: “nível do mar” = $2,62 \pm 0,09$, “1500 m” = $2,68 \pm 0,13$, “2500 m” = $2,63 \pm 0,06$ e “3500 m” = $2,70 \pm 0,06 L \cdot min^{-1}$.

A Fig. 3.6 apresenta os valores da frequência cardíaca (FC , batimentos min^{-1}). A FC tem um comportamento semelhante ao da $\dot{V}E$ e da $\dot{V}CO_2$, com aumentos associados ao aumento de intensidade do exercício e ao aumento da altitude simulada, mas na altitude “2500 m”, a FC não estabiliza e apresenta incrementos no tempo a uma taxa semelhante à que se observa na altitude “3500 m”. O valor da FC apresenta uma diminuição mais lenta na fase de recuperação, sem atingir estado estacionário após seis minutos de registo da recuperação. Os valores médios da FC dos dois últimos minutos de cada período foram: “nível do mar” = $140,21 \pm 2,36$, “1500 m” = $144,23 \pm 1,85$, “2500 m” = $151,42 \pm 0,92$ e “3500 m” = $161,39 \pm 1,14$ batimentos $\cdot \text{min}^{-1}$.

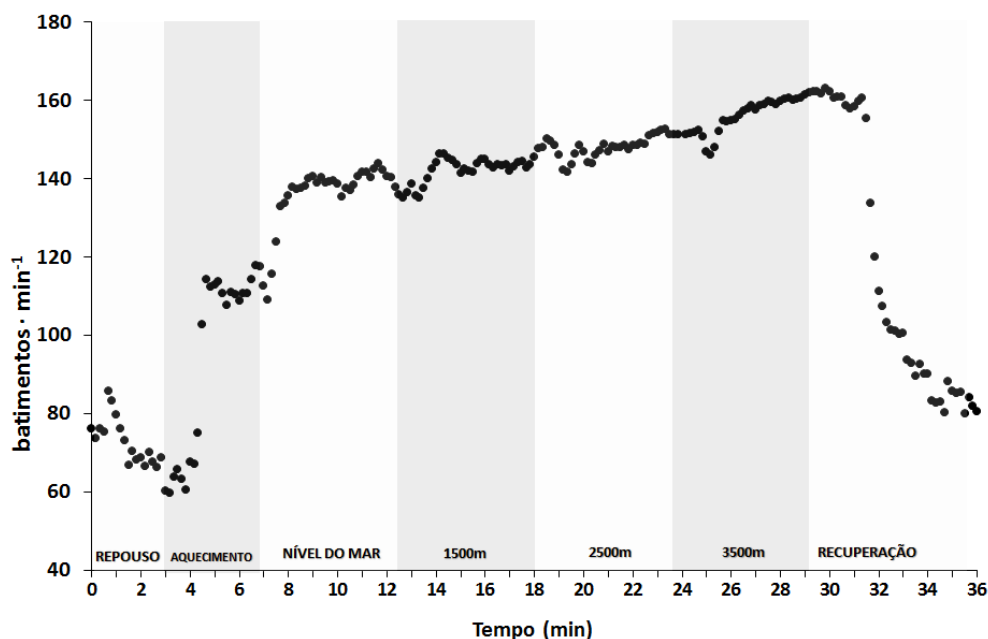


Fig. 3.6 Frequência cardíaca (batimentos $\cdot \text{min}^{-1}$) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a 3 níveis de altitude simulada (“1500 m”, “2500 m” e “3500 m”)

A Fig. 3.7 apresenta em conjunto os valores da hemoglobina e mioglobina não oxigenada (HHb) e da hemoglobina e mioglobina oxigenada (HbO_2) recolhidos com a sonda *NIRS*.

Os valores da HHb apresentam também um padrão de comportamento semelhante ao que foi descrito para a $\dot{V}E$: a HHb aumenta com a intensidade de exercício e com a altitude simulada, mas constata-se um aumento da HHb ao fim de dois minutos na altitude simulada de 1500 m. Os valores médios da HHb dos dois últimos minutos foram: “nível do mar” = $48,86 \pm 0,45$, “1500 m” = $52,21 \pm 0,33$, “2500 m” = $54,15 \pm 0,47$ e “3500 m” = $61,22 \pm 3,5$ $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Os valores da HbO_2 apresentam um comportamento significativamente diferente. Nas transições repouso-exercício de aquecimento e aquecimento-exercício a 170 W, o comportamento da HbO_2 é inverso do da HHb . Durante os três minutos de aquecimento ou no exercício a nível do mar os valores da HbO_2 estabilizam após cerca de 60 segundos de diminuição. No entanto, 3 minutos depois do início do exercício “nível do mar” os valores da HbO_2 aumentam, e acompanham, nesta altitude, o comportamento da HHb . Na transição e durante todo o período de “2500 m”, a HbO_2 apresenta apenas valores de aumento marginais e, no último minuto a “2500 m” a HbO_2 inicia um decaimento que se mantém ao longo de todo o período de “3500 m” e alcançar valores próximos dos do nível do mar no final deste período. Na recuperação, a HbO_2 aumenta bruscamente com a cessação do exercício e a reintrodução de ar ambiente no circuito inspiratório, para valores significativamente acima dos registados na condição inicial de repouso. Os valores médios da HbO_2 nos dois últimos minutos foram: “nível do mar” = $87,13 \pm 2,88$, “1500 m” = $92,62 \pm 0,91$, “2500 m” = $93,35 \pm 1,56$ e “3500 m” = $83,31 \pm 7,08 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$.

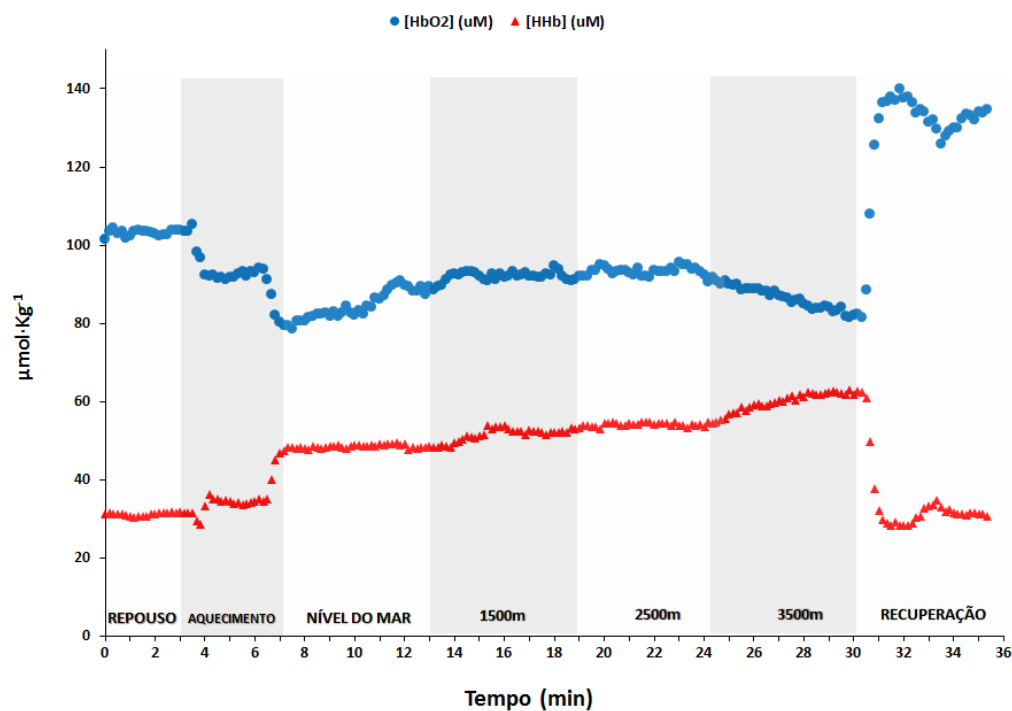


Fig. 3.7 Valores da hemoglobina e mioglobina não oxigenada (HHb) e da hemoglobina e mioglobina oxigenada (HbO_2) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a 3 níveis de altitude simulada (“1500 m”, “2500 m” e “3500 m”). Os valores são expressos em $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$

A Fig. 3.8 apresenta o resultado da adição da HbO_2 com a HHb (Hb_{Total} , em $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$). A transição do aquecimento (exercício a 75 W) para o exercício a 170 W ocorre sem

alteração da *HbTotal*. Constata-se aumento dos valores da *HbTotal* durante os períodos de “1500 m” e “2500 m” e diminuição na altitude simulada de “3500 m”. Os valores médios da *HbTotal* nos dois últimos minutos foram: “nível do mar” = $135,99 \pm 2,96$, “1500 m” = $144,83 \pm 0,89$, “2500 m” = $147,50 \pm 1,28$ e “3500 m” = $146,52 \pm 3,71 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$.

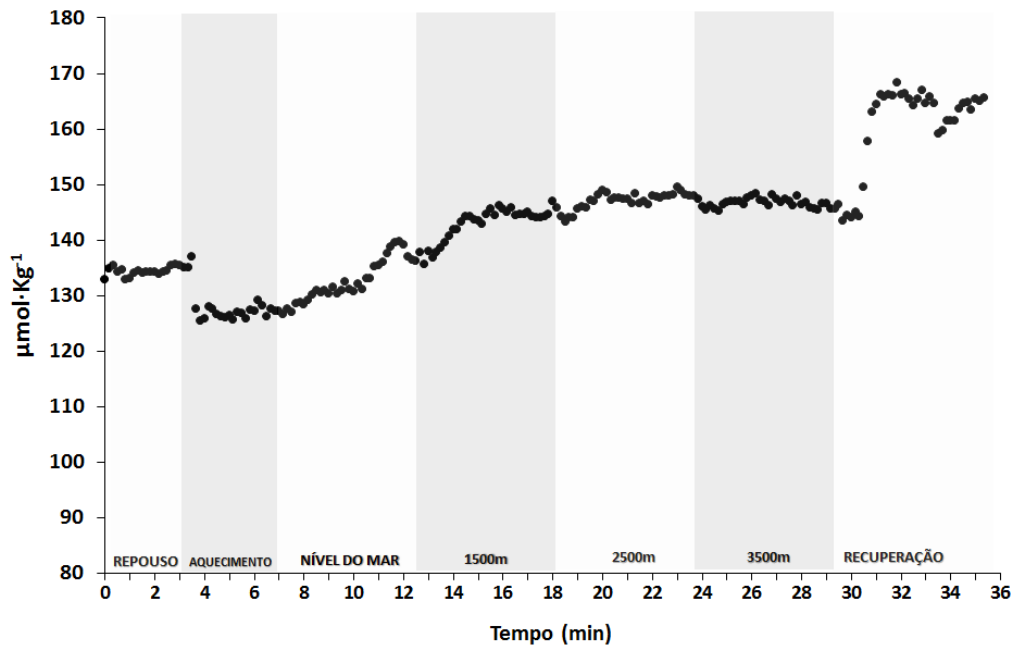


Fig. 3.8 Valores da *HbTotal* (hemoglobina + mioglobina), durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a 3 níveis de altitude simulada (“1500 m”, “2500 m” e “3500 m”). Os valores são apresentados em $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$

A Fig. 3.9 apresenta em conjunto os valores da saturação de oxigênio no músculo (S_tO_2) calculado com base nos valores *HHb* e *HbO₂* ($S_tO_2 = HbO_2 / (HbO_2 + HHb)$), recolhidos com o equipamento *NIRS* no músculo vasto interno e da oximetria da onda de pulso (S_pO_2), recolhida no lóbulo da orelha. Constata-se uma diminuição brusca da S_tO_2 nas duas transições de exercício, correspondentes a repouso-aquecimento e aquecimento-exercício a 170 W. Na fase de aquecimento, o valor estabilizado da S_tO_2 é alcançado em menos de 30 s e na fase de exercício a “nível do mar”, o valor é estável após três minutos e apresenta um aumento no último minuto. Nas fases de exercício a “1500 m” e a “2500 m”, a S_tO_2 apresenta discretas variações, mas permanece estável em valores próximos de 63%. No período de exercício a “3500 m”, constata-se uma diminuição constante do valor da S_tO_2 até ao valor final de 57%.

A S_pO_2 apresenta valores inalterados e próximos dos 100% em toda a fase de avaliação em ar ambiente (repouso, aquecimento, exercício a nível do mar e recuperação). A

diminuição da S_pO_2 inicia-se no segundo período de exercício, a “1500 m”, o primeiro período com altitude simulada. Na altura simulada de “2500 m”, o valor da S_pO_2 apresenta uma diminuição de cerca de 3,5%. Nos dois últimos minutos do exercício a “2500 m” e a “3500 m” apresentam uma diferença média de 14,23%, mas, neste período de “3500 m”, a taxa de diminuição da S_pO_2 torna-se constante e continua a diminuir até à readmissão do ar ambiente no circuito inspiratório e à cessação do exercício.

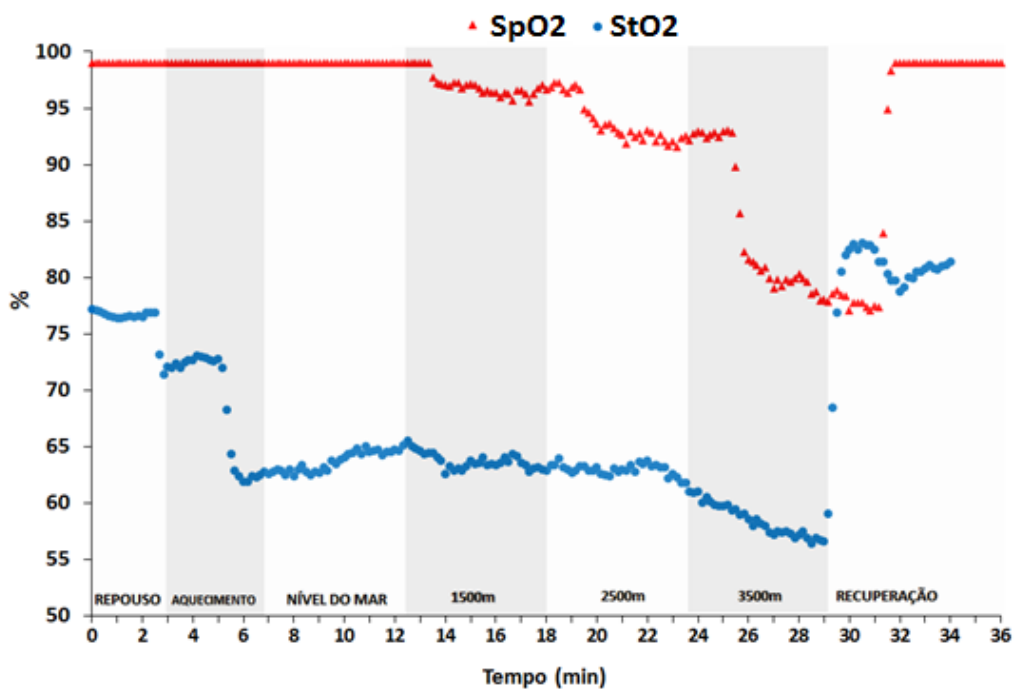


Fig. 3.9 Valores da oximetria do tecido muscular (StO_2) e da oximetria da onda de pulso (SpO_2) durante uma avaliação em exercício constante a nível do mar e a 3 níveis de altitude simulada (“1500 m”, “2500 m” e “3500 m”). Os valores são expressos como %, sem dimensões

Valores das médias do grupo de participantes

O Quadro 3.4 apresenta a média dos valores médios dos 20 participantes, referente aos dois últimos minutos do exercício de intensidade moderada, em cada uma das condições (“nível do mar”, “1500 m”, “2500 m” e “3500 m”).

Asseguradas as condições de aplicabilidade dos testes, o Quadro 3.4 apresenta também os resultados da ANOVA de *Friedmann* referente ao efeito da altitude.

A média dos valores do $\dot{V}O_2$ não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre as condições de altitude.

Para todos os restantes parâmetros monitorizados, pelo contrário, constata-se diferenças estatisticamente significativas entre os valores a nível do mar e em altitude.

As Fig. 3.10 a 3.17 apresentam os gráficos com as médias dos valores médios do exercício a “nível do mar”, “1500 m”, “2500 m” e “3500 m” dos 20 atletas avaliados. Nestes gráficos é possível constatar a proporcionalidade direta entre os diferentes níveis de altitude e o valor médio dos parâmetros: $\dot{V}E$, $\dot{V}CO_2$, QR , FC , HHb e $HbTotal$.

Os parâmetros S_pO_2 e S_tO_2 também apresentam uma relação proporcional, mas inversa, com diminuição da taxa de saturação com o aumento de altitude.

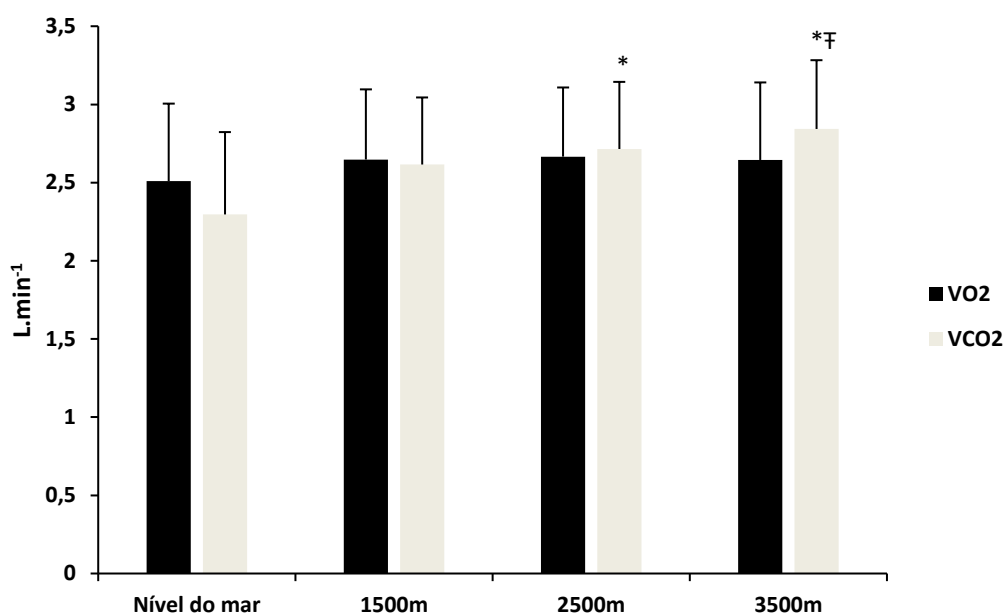


Fig. 3.10 Produção de dióxido carbono ($\dot{V}CO_2$), e consumo de oxigénio ($\dot{V}O_2$), nas diferentes altitudes simuladas. Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Diferença significativa, para $p \leq 0,05$, para “nível do mar” (*) e para a altitude simulada a “1500 m” (F)

Quadro 3.4 Média dos valores médios dos dois últimos minutos de cada período de exercício de intensidade moderada. Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Ventilação ($\dot{V}E$), produção de dióxido carbono ($\dot{V}CO_2$), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), equivalente respiratório do $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$), equivalente respiratório do $\dot{V}CO_2$ ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$), frequência cardíaca (FC), oximetria arterial por onda de pulso (SpO_2), saturação de O_2 no tecido muscular (StO_2), hemoglobina e mioglobina oxigenadas (HbO_2), hemoglobina e mioglobina não oxigenadas (HHb), hemoglobina e mioglobina total ($HbTotal$), concentração de lactato sanguíneo ($Lact$), percepção subjetiva do esforço (RPE), * Significativamente diferente entre condições para $P \leq 0,01$

VARIÁVEL			Altitude nível do mar FiO ₂ =20,9%		Altitude simulada 1500 m FiO ₂ =17,3%		Altitude simulada 2500 m FiO ₂ =15,5%		Altitude simulada 3500 m FiO ₂ =13,5%		ANOVA Friedman	
			\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	χ^2	P
Ventilação	$\dot{V}E$	($L \cdot min^{-1}$)	45,39	10,40	52,56	10,42	57,17	10,91	63,50	13,00	58,86	0,00*
Produção CO ₂	$\dot{V}CO_2$	($L \cdot min^{-1}$)	2,30	0,53	2,62	0,43	2,71	0,43	2,84	0,44	49,98	0,00*
Consumo de O ₂	$\dot{V}O_2$	($L \cdot min^{-1}$)	2,51	0,50	2,65	0,45	2,67	0,44	2,64	0,50	6,84	0,77
Equivalente Resp. O ₂	$\dot{V}E/\dot{V}O_2$		17,85	1,37	19,74	1,64	21,21	1,66	23,82	2,26	60,00	0,00*
Equivalente Resp. CO ₂	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$		19,57	1,13	19,88	1,22	20,72	1,19	21,98	1,53	56,94	0,00*
Frequência Cardíaca	FC	(bpm)	98,47	57,36	118,18	51,88	125,70	50,10	125,50	57,54	45,66	0,00*
Oximetria onda de pulso	SpO_2	(%)	97,95	2,00	95,47	1,93	90,49	3,13	82,54	6,37	55,62	0,00*
Saturação de O ₂ no músculo	StO_2	(%)	70,96	6,05	71,49	5,75	70,33	5,91	67,91	7,63	21,38	0,00*
Hb + Mb saturada O ₂	HbO_2	($\mu mol \cdot kg^{-1}$)	89,09	33,30	97,48	18,91	100,37	14,57	98,75	17,93	24,41	0,00*
Hb + Mb não saturada O ₂	HHb	($\mu mol \cdot kg^{-1}$)	36,09	11,60	38,83	10,97	42,49	11,39	46,75	13,77	41,97	0,00*
Soma de HbO ₂ e HHb	$HbTotal$	($\mu mol \cdot kg^{-1}$)	125,19	39,63	136,32	23,19	142,86	19,01	145,50	21,76	32,94	0,00*
Lactato sanguíneo	$Lact$	($mmol \cdot L^{-1}$)	2,08	1,60	2,17	2,51	2,30	4,89	3,51	0,37	19,08	0,00*
Escala de Percepção de Esforço	RPE		11,85	2,11	12,90	1,89	13,84	1,42	14,95	1,61	0,11	0,01*

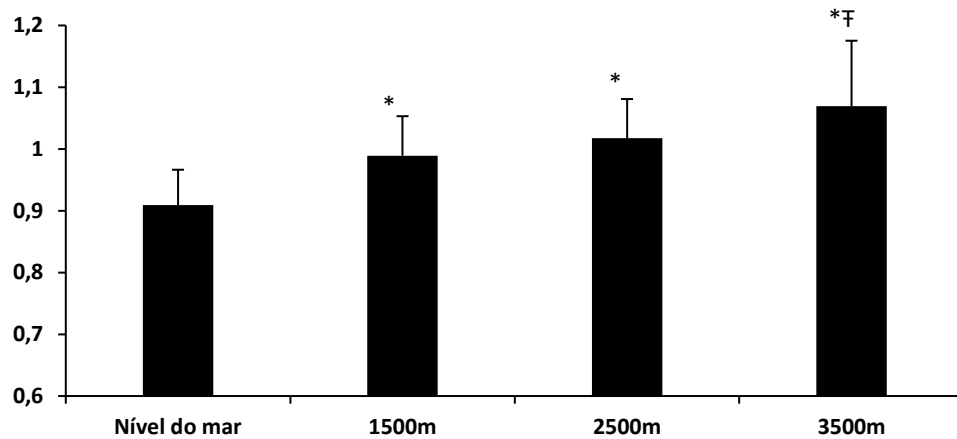


Fig. 3.11 Quociente respiratório (RER, sem dimensões) nas diferentes altitudes simuladas no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado. Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Diferença significativa, para $p \leq 0,05$, para “nível do mar” (*) e para a altitude simulada a “1500 m” (T)

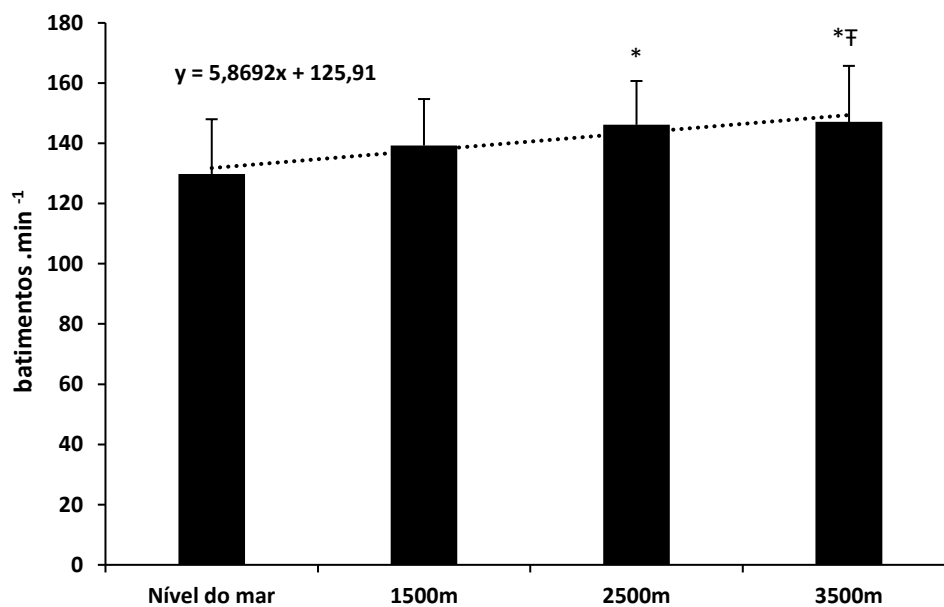


Fig. 3.12 Frequência cardíaca (FC) nas diferentes altitudes simuladas no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado. Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Diferença significativa, para $p \leq 0,05$, para “nível do mar” (*) e para a altitude simulada a “1500 m” (T)

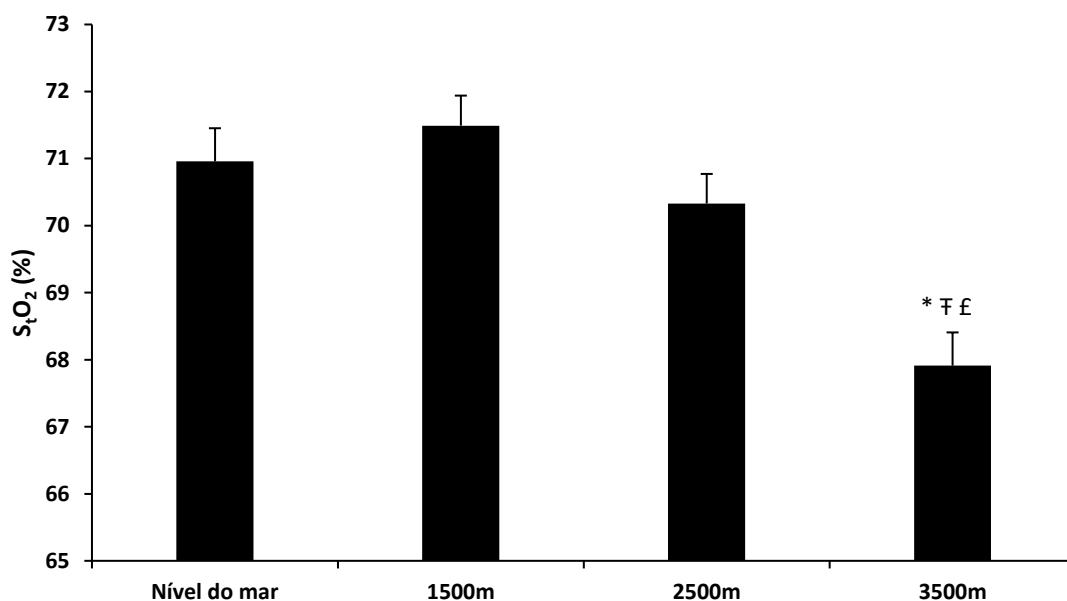


Fig. 3.13 Saturação de oxigénio no músculo (S_tO_2) nas diferentes altitudes simuladas. Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Diferença significativa, para $p \leq 0,05$, para “nível do mar” (*), para a altitude simulada a “1500 m” (F) e para a altitude simulada a “2500 m” (£)

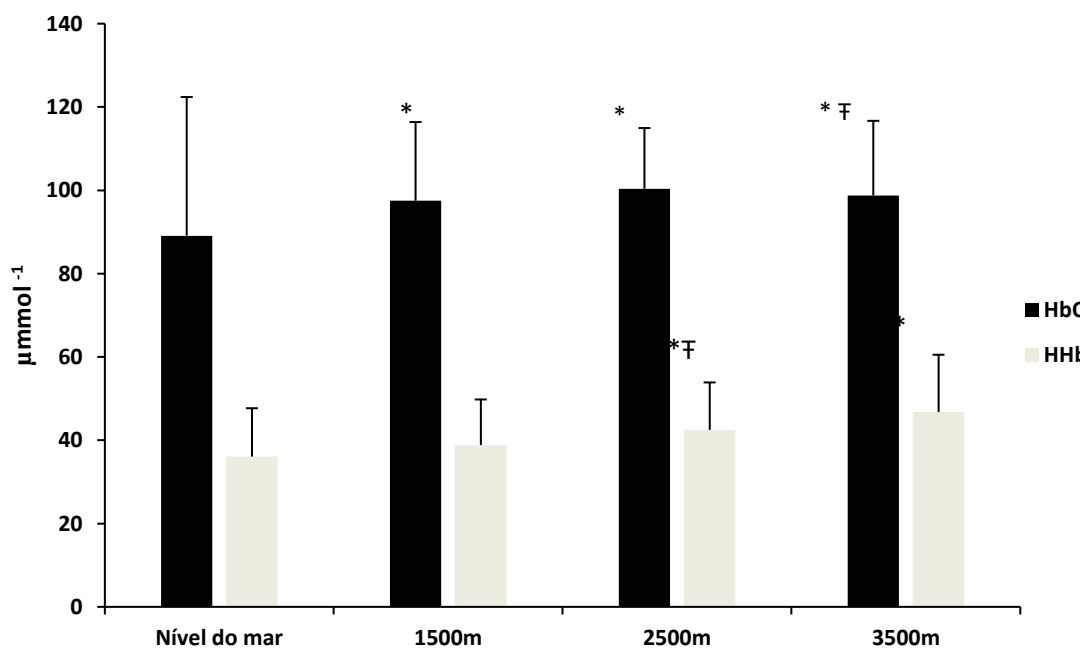


Fig. 3.14 Hemoglobina saturada (HbO_2), da hemoglobina não saturada (HHb) nas diferentes altitudes simuladas. Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Diferença significativa, para $p \leq 0,05$ para “nível do mar” (*) (*) e diferença significativa, para $p \leq 0,05$, para a altitude simulada a “1500 m” (F)

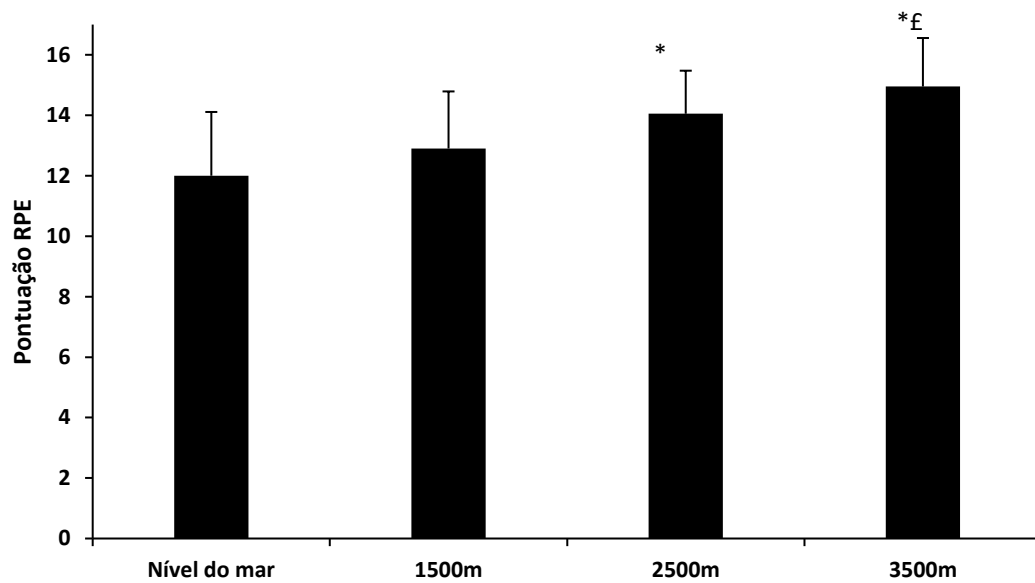


Fig. 3.15 Percepção subjetiva do esforço (*RPE*) nas diferentes altitudes simuladas. Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Diferença significativa, para $p \leq 0,05$ para “nível do mar” (*) e para a altitude simulada a “2500 m” (£)

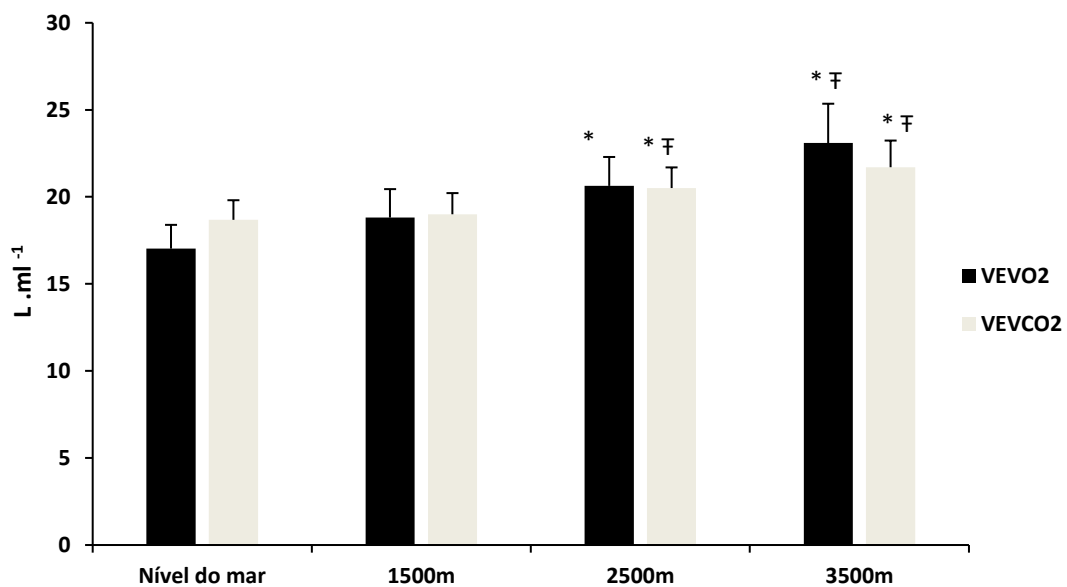


Fig. 3.16 Equivalente respiratório de O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) e equivalente respiratório de CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) nas diferentes altitudes simuladas. Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Diferença significativa, para $p \leq 0,05$, para “nível do mar” (*) e para a altitude simulada a “1500 m” (£)

O lactato capilar aumenta $0,43 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ a cada mil metros. Comparativamente ao exercício em normoxia, que registou valores médios de $1,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, a acumulação de lactato capilar inicia-se a uma altitude de “1500 m”, onde foi registado um valor médio de $2,2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, aumentando aos “2500 m” para $2,5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Aos “3500 m”, verificou-se um aumento significativo para os $3,5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, equivalente a um incremento de 90%, como apresentado na Fig. 3.17.

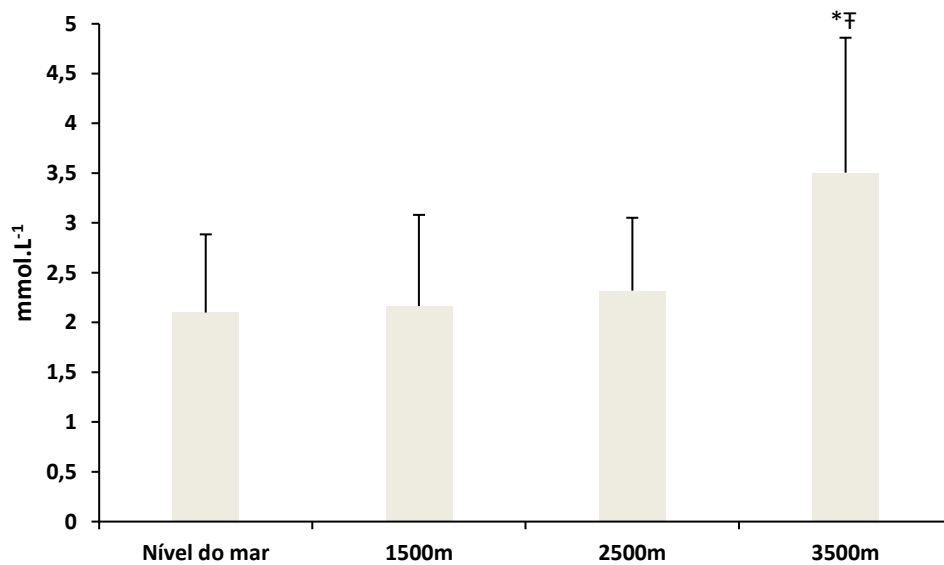


Fig. 3.17 Concentração de lactato (lactato) nas diferentes F_{iO_2} . Os valores são $\bar{x} \pm DP$. Diferença significativa, para $p \leq 0,05$, para “nível do mar” (*) e para a altitude simulada de 1500 m (F)

3.2.2. EFEITO DA HIPOXÉMIA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO NA S_pO_2 EM HIPOXIA

Oito participantes deste estudo apresentaram valores S_aO_2 inferiores a 92% durante o teste incremental máximo (um teste em normoxia) e passaram a integrar o subgrupo de resposta hipoxemia induzida pelo exercício (HIE). Os restantes 12 participantes mantiveram valores S_aO_2 superiores a 92 durante o teste incremental máximo, pelo que foram incluídos no subgrupo de resposta normoxémica (NORMOX).

Os dados referentes às S_aO_2 durante o teste incremental e durante o teste hipóxico, de ambos os grupos, estão no Quadro 3.5 e o comportamento das séries temporais da S_aO_2 durante o teste incremental máximo de ambos os grupos está retratado na Fig. 3.18.

Quadro 3.5 Caracterização da dessaturação durante o teste incremental máximo (IncST) e do grau de dessaturação durante o teste de carga constante na intensidade moderada, em hipoxia incremental (*HypoxST*). Os valores representados no teste *HypoxST* correspondem ao mínimo observado em cada altitude. Legenda: grupo da hipoxia induzida pelo exercício (HIE); grupo de atletas sem hipoxemia durante o exercício (NORMOX); saturação arterial de oxigênio em repouso em normoxia (SaO_2 basal); saturação arterial de oxigênio durante o teste incremental máximo (SaO_2 IncST); saturação arterial de oxigênio durante o teste de hipoxia incremental nas diferentes altitudes simuladas (SaO_2 altitude); (*) significância para $p \leq 0,005$ no teste de Wilcoxon (p)

TESTE INCREMENTAL (IncST)				TESTE DE CARGA CONSTANTE EM DIFERENTES ALTITUDES (HypoxST)			
Participante	GRUPO	SaO_2 (%) basal	SaO_2 IncST (%) Final do teste	SaO_2 (%) Nível do mar	SaO_2 (%) 1500 m	SaO_2 (%) 2500 m	SaO_2 (%) 3500 m
S27	HIE	96,4	70,0	97,6	93,6	85,2	82,9
S29	HIE	98,7	76,0	97,0	93,5	87,4	81,8
S30	HIE	99,2	83,8	88,7	93,8	89,4	84,9
S34	HIE	96,2	76,0	99,0	96,9	91,6	82,1
S35	HIE	96,8	76,3	90,8	93,0	86,5	81,8
S37	HIE	98,7	82,0	98,8	92,9	88,3	77,6
S38	HIE	99,0	78,0	98,1	90,9	84,2	79,6
S23	NORMOX	99,9	92,0	99,0	93,8	85,9	80,2
S25	NORMOX	99,4	92,0	97,3	91,7	87,0	77,6
S22	NORMOX	97,9	92,0	99,0	95,6	91,6	77,1
S32	NORMOX	99,0	94,0	97,2	91,1	79,9	73,8
S21	NORMOX	99,0	93,0	99,0	95,1	88,2	73,7
S24	NORMOX	98,6	94,0	96,6	90,1	78,7	74,7
S26	NORMOX	99,6	97,0	97,9	91,3	87,0	79,5
S28	NORMOX	99,9	93,0	83,3	88,2	82,6	81,9
S31	NORMOX	99,9	99,0	96,1	93,7	83,7	72,5
S33	NORMOX	99,0	94,0	96,1	93,6	72,3	73,9
S36	NORMOX	99,3	98,0	97,9	92,7	84,6	83,7
S39	NORMOX	99,2	94,0	97,0	94,8	92,1	75,1
S40	NORMOX	99,6	96,0	99,0	96,6	87,0	76,5
MÉDIA NORMOX ($\geq 92\%$)		99,25	94,46	96,52	92,94	84,66	76,93
MÉDIA HIE		97,86	77,44	95,72	93,51	87,52	81,54
DP NORMOX ($\geq 92\%$)		0,58	2,33	4,12	2,39	5,40	3,48
DP HIE		1,32	4,52	4,18	1,79	2,51	2,35
P		0,04*	0,00*	0,685	0,588	0,206	0,006*

No final do teste incremental máximo, o grupo *HIE* (33% dos participantes) apresenta uma S_aO_2 de 77,44% ($DP=4,52\%$), comparativamente com o grupo *NORMOX*, que apresenta uma S_pO_2 de 94,46% ($DP=2,33\%$). A S_aO_2 apresenta uma diferença global de 17,02%, significativa para um $p \leq 0,05$.

No final do teste de hipoxia incremental, pelo contrário, são os sujeitos do grupo *HIE* que apresentam uma S_pO_2 mais elevada na altitude de 3500 m, uma diferença de 4,61% (também significativa para um $p \leq 0,05$).

Nas altitudes de 2500 m e de 1500 m do teste de hipoxia incremental não se registou diferença na S_aO_2 entre o grupo *HIE* e o grupo *NORMOX*.

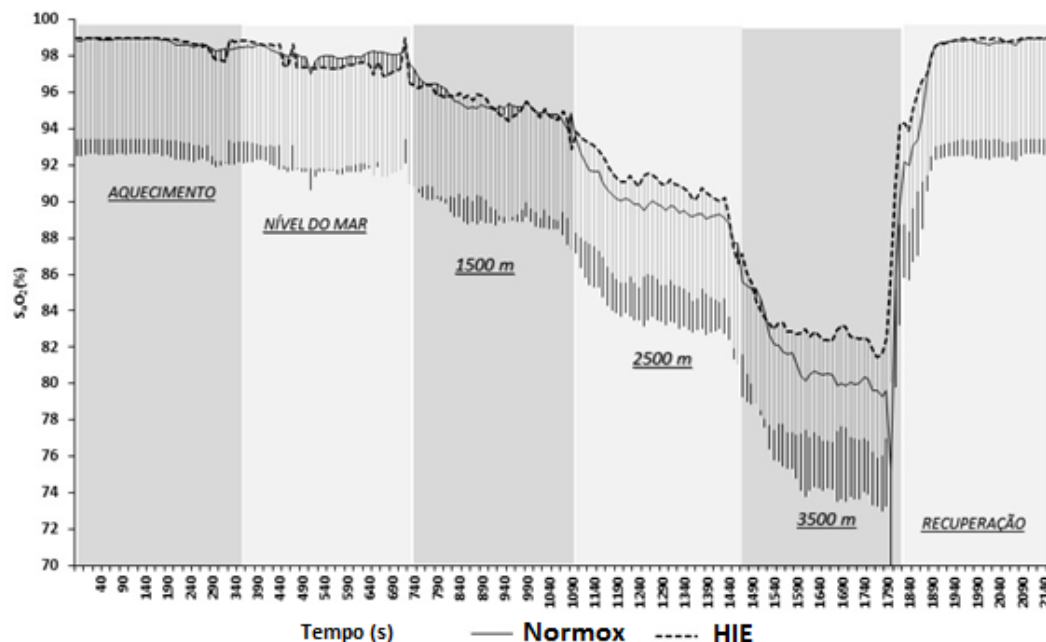


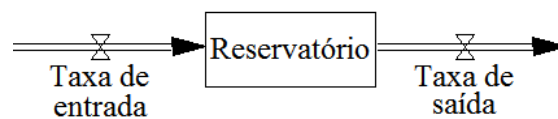
Fig. 3.18 Valores de S_aO_2 , durante o teste de carga constante no domínio de intensidade moderado nas altitudes “nível do mar”, “1500 m”, “2500 m” e “3500 m” do grupo *HIE* e do grupo *NORMOX*. O grupo *HIE* é constituído pelos participantes que, no teste incremental máximo em normoxia, apresentaram hipoxemia induzida pelo exercício, definida com valores de S_aO_2 inferiores a 90%

4. INVESTIGAÇÃO TEÓRICA

4.1. MÉTODOS

4.1.1. MODELAÇÃO EM SISTEMAS DINÂMICOS

O nosso modelo representa o músculo esquelético e os limites do modelo identificam a fronteira entre os componentes excluídos e os incluídos. A estrutura do modelo consiste no conjunto de relações entre as variáveis de estado. A abordagem mais elementar para interpretar um modelo é considerar cada variável de estado como o nível de um reservatório controlado por taxas de entrada e saída. Numa perspetiva de modelação, reservatório e compartimento são sinónimos, mas, como em fisiologia e em medicina compartimento tem um significado diferente de reservatório, doravante usaremos apenas a designação de reservatório. Graficamente, nestes diagramas os reservatórios são representados como retângulos e as entradas e saídas como “condutas”.



O modelo descreve o comportamento de um sistema usando dois tipos principais de variáveis: *i*) as variáveis de nível, que indicam a acumulação de uma quantidade num reservatório ao longo do tempo e cujo valor instantâneo corresponde à quantidade armazenada no reservatório nesse instante; *ii*) as variáveis de fluxo, cuja variação ao longo do tempo representa a velocidade com que a quantidade entra (ou sai) dos reservatórios e cujo valor num dado instante é tomado como zero.

Os fluxos fazem baixar ou subir os níveis dos reservatórios e exprimem-se em quantidade por unidade de tempo, como o caudal. Os reguladores de fluxo são os locais onde se representam as ações que controlam o caudal. A ação de "abrir" ou "fechar" um regulador tem o efeito de aumentar ou diminuir a intensidade do fluxo. A representação simbólica de um regulador é uma torneira ou válvula. A evolução do comportamento do sistema depende das taxas de variação (fluxos) de entrada e saída dos reservatórios.

O valor do nível no momento t_{n+1} é dado pelo valor do reservatório no momento anterior t_n , adicionado ao valor expresso pelas diferenças de fluxo nesse intervalo de tempo. Desta forma, diz-se que "as taxas de variação são integradas nos reservatórios". Nos modelos matemáticos de sistemas dinâmicos, estas relações são equações integrais não lineares, expressas pela relação²:

$$nível(t) = \int_0^t (taxa\ de\ entrada(t) - taxa\ de\ saída(t)) \cdot dt$$

O valor do integral, no domínio do tempo, é obtido por métodos numéricos durante a simulação. A interface gráfica do *software* de sistemas dinâmicos Vensim® permite obter resultados de simulações sem que o utilizador tenha de lidar com as complexidades matemáticas destas equações integrais (ou diferenciais).

O tempo entre as entradas e as saídas nos reservatórios corresponde ao tempo de permanência nos reservatórios e condiciona o efeito tampão (*buffer*).

Tal como acontece no sistema real, os "tempos" de circulação ou de permanência desempenham um papel importante no comportamento do modelo, nomeadamente na descrição dos fenómenos de ampliação ou inibição. O tempo de trânsito ou circulação corresponde ao tempo de ligação entre os reservatórios e é designado por atraso, atraso de condução ou *time delay*. Estes tempos não têm uma representação expressa no diagrama, mas são parametrizados no *software*.

Os ciclos de realimentação, de retrocontrolo ou de *feedback* desempenham um papel determinante no comportamento do sistema. Os ciclos de realimentação positiva são responsáveis pela dinâmica de alteração de um sistema, como o crescimento e evolução, por exemplo. Os ciclos de realimentação negativa são responsáveis pela regulação e a estabilidade, pelo que estabelecem a homeostasia e a autoconservação.

Por exemplo, os resultados da ação a jusante de um reservatório podem influenciar a regulação a montante. Este ciclo de realimentação é representado por um arco com

² De acordo com o teorema fundamental do cálculo, esta relação pode ser expressa na forma diferencial, mais comum, $\frac{d}{dt} nível(t) = taxa\ de\ entrada(t) - taxa\ de\ saída(t)$. Esta será a utilizada na tese.

indicação de seta, em sentido contrário ao do fluxo, mostrando a relação causal entre as variáveis envolvidas.

Sterman (1984; 2002) propôs critérios para identificação de erros e melhoria dos modelos que se aplicam aos componentes da estrutura e ao comportamento do modelo. A vasta bibliografia associada aos trabalhos de Mader (2003), Lai *et al.*, (2006, 2007) e Keener and Sneyd (2009) constitui suporte parcial para documentar a robustez da estrutura do modelo na sua versão inicial.

4.1.2. ESTRUTURA DO MODELO

O modelo de natureza sistémica desenvolvido neste trabalho de investigação descreve o comportamento das múltiplas variáveis de interesse. Nesta secção vão ser apresentados os mecanismos de controlo associados ao comportamento do consumo de oxigénio, dos fosfatos de alta energia e do conteúdo de oxigénio no tecido muscular e apresentadas as relações matemáticas entre as restantes variáveis do modelo.

Mecanismo de Controlo do Consumo de Oxigénio

O mecanismo de controlo do $\dot{V}O_2$ identifica a necessidade de uma ação corretiva sempre que o sistema deteta uma discrepância entre o estado atual de utilização do O_2 ($\dot{V}O_2$) e o O_2 necessário para a realização do exercício ($\dot{V}O_{2ss}$). Esta diferença é designada como *Diferença de $\dot{V}O_2$* . Na transição do repouso para o exercício a diferença é positiva e corresponde ao défice de $\dot{V}O_2$. Em sentido inverso, na transição do exercício para o repouso, a diferença é negativa e corresponde à dívida de $\dot{V}O_2$.

As ações corretivas do mecanismo de controlo têm representação no modelo através da taxa de mudança do $\dot{V}O_2$, calculada como o quociente entre a *Diferença de $\dot{V}O_2$* e o tempo de ajustamento do $\dot{V}O_2$ ($\tau_{\dot{V}O_2}$). Este processo é representado na Fig. 4.1 a) e reproduz a equação diferencial de Mader (2003):

$$d\dot{V}O_2/dt = (\dot{V}O_{2ss} - \dot{V}O_{2(t)})/\tau_{\dot{V}O_2} \quad (1)$$

em que

- $d\dot{V}O_2/dt$ – taxa de mudança do consumo de oxigénio ($\dot{V}O_2$), ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- $\dot{V}O_{2ss}$ – consumo de oxigénio necessário para o exercício, ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- $\dot{V}O_{2(t)}$ – consumo de oxigénio utilizado no instante t , ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- $\tau_{\dot{V}O_2}$ – tempo de ajustamento do $\dot{V}O_2$, (s)

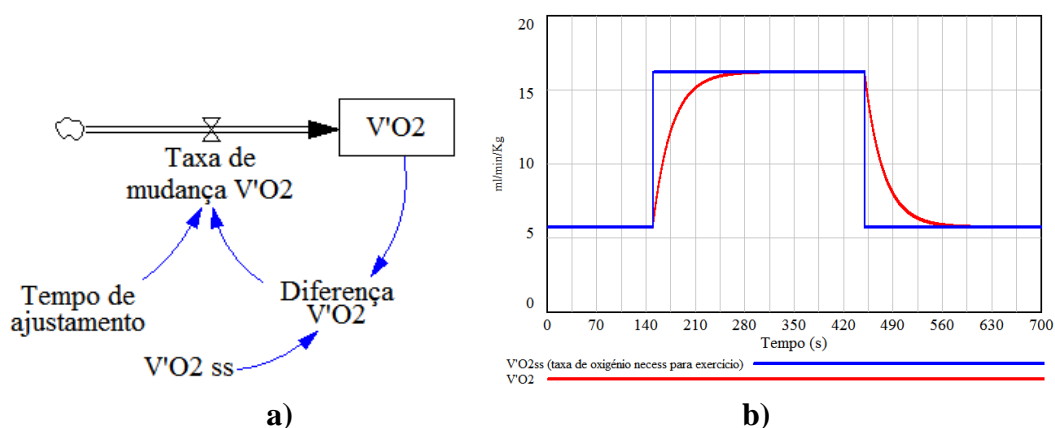


Fig. 4.1 Sistema de controlo do $\dot{V}O_2$: a) diagrama. b) simulação do comportamento do $\dot{V}O_2$ como resposta às alterações dos valores $\dot{V}O_{2ss}$

A Fig. 4.1 b) representa o comportamento do $\dot{V}O_2$ quando o mecanismo da Fig. 4.1 a) responde a um protocolo de exercício “retangular”. O sistema mantém a condição inicial de estado estacionário em repouso ($\dot{V}O_{2,repouso} = 5,7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{Kg}^{-1}$) até ser perturbado pelo exercício. A perturbação é uma transição abrupta aos 150s, expressa por uma necessidade de utilização de oxigénio ($\dot{V}O_{2ss}$), que cria um deficit de $\dot{V}O_2$. O sistema atinge um novo estado estacionário, correspondente ao exercício, aproximadamente após 130s. Quando o exercício é interrompido após 300s, a nova perturbação do sistema recoloca as necessidades de $\dot{V}O_2$ no valor inicial, provocando um progressivo decaimento do $\dot{V}O_2$ com a correspondente dívida de $\dot{V}O_2$. Os valores de repouso são alcançados aos 560s.

Mecanismo de Controlo do ATP e Regulação Energética

O modelo inclui uma equação diferencial publicada por Mader (2003), que explicou o controlo metabólico da produção de ATP como função da utilização do ATP, afirmando que a taxa de mudança dos fosfatos de alta energia no citosol determina a fosforilação de ATP (proveniente da fosforilação oxidativa ou da glicólise anaeróbia) para compensar o ATP utilizado, em repouso ou durante o exercício:

$$d[ATP_PCr]/dt = A\dot{T}P_{\dot{V}O_2} + A\dot{T}P_{\dot{L}_a} - (A\dot{T}P_{repouso} + A\dot{T}P_W) \quad (2)$$

em que

$d[ATP_PCr]/dt$	– taxa de mudança da concentração dos fosfatos de alta energia, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$A\dot{T}P_{\dot{V}O_2}$	– taxa de síntese de ATP, pela utilização de oxigénio, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$A\dot{T}P_{\dot{L}_a}$	– taxa de síntese de ATP pelos processos anaeróbios lácticos, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$A\dot{T}P_{repouso}$	– taxa de consumo de ATP em repouso, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$A\dot{T}P_W$	– taxa de consumo de ATP devido ao exercício, ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$)

Mecanismo de Controlo do Oxigénio no tecido muscular

Por seu lado, Lai *et al.*, (2006, 2007) descreveram o controlo do conteúdo de oxigénio no tecido muscular durante um intervalo de tempo como o balanço entre o aporte de oxigénio pelo fluxo arterial, a taxa de utilização de oxigénio ($\dot{V}O_2$) e o retorno de oxigénio no sangue venoso. Uma expressão simplificada e que combina as equações, de Lai *et al.* (2006) é:

$$dO_{2tecido_m}/dt = dO_{2entrada}/dt - \left(dO_{2saída}/dt + \dot{V}O_2 \right) \quad (3)$$

em que

$dO_{2tecido_m}/dt$	– taxa de mudança de conteúdo de oxigénio no tecido muscular ($O_{2tecido_m}$), num determinado intervalo de tempo dt , ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$dO_{2entrada}/dt$	– taxa de entrada de oxigénio no músculo, ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$dO_{2saída}/dt$	– taxa de saída de oxigénio no músculo, ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
$\dot{V}O_2$	– taxa de utilização de oxigénio na respiração tecidual, ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)

Os componentes dos mecanismos de controlo, referentes à *i*) variável de estado sob controlo; *ii*) perturbação do sistema e *iii*) ação de correção, tal como referidos por Guyton (1986) e por Boulpaep e Boron (2009), são reconhecidos nas equações (2) e (3) e resumidos no Quadro 4.1.

Quadro 4.1 Componentes dos mecanismos de controlo fisiológico

	Controlo metabólico da produção de ATP	Controlo do conteúdo de O_2 no tecido muscular
Variável sob controlo (variável de estado)	Concentração de fosfatos de alta energia (ATP_PCr) $\left(d[ATP_PCr]/dt \right)$	Oxigénio no tecido muscular $(O_{2tecido_m})$
Perturbação do sistema	Taxa de utilização de ATP devido ao exercício (W) $(\dot{A}TP_{,W})$	Utilização de oxigénio $(\dot{V}O_2)$
Ação de correção	Mudança na taxa de síntese de ATP proveniente dos sistemas aeróbio e anaeróbio láctico $(\dot{A}TP_{,\dot{V}O_2} \text{ e } \dot{A}TP_{,L_a})$	Mudança na perfusão muscular (\dot{Q}_m)
Representação em diagrama		
Equação	(2)	(3)

O controlo da utilização de oxigénio ($\dot{V}O_2$), representado na equação (1) e na Fig. 4.1, estabelece a ligação entre os dois mecanismos de controlo descritos pelas equações (2) e (3). A entrada e saída do oxigénio depende do fluxo sanguíneo no músculo (\dot{Q}_m) e da concentração total de oxigénio arterial e venoso no sangue ($[O_2]$), respetivamente $O_{2entrada} = \dot{Q}_{m_{art}} \cdot [O_2]_{art}$ e $O_{2saída} = \dot{Q}_{m_{ven}} \cdot [O_2]_{ven}$, no pressuposto da conservação de massa $\dot{Q}_{m_{art}} = \dot{Q}_{m_{ven}}$. Por definição, no estado estacionário $dO_2/dt = 0$, que, de acordo com a relação de Fick e exprimindo o balanço de massa de oxigénio no tecido:

$$\dot{V}O_{2m} = \dot{Q}_m \cdot ([O_2]_{art} - [O_2]_{ven}) \quad (4)$$

em que

- $\dot{V}O_{2m}$ – taxa de utilização de O_2 ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- \dot{Q}_m – fluxo sanguíneo muscular, ($L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- $[O_2]_{art}$ – concentração de oxigénio arterial, ($mL \cdot L^{-1}$)
- $[O_2]_{ven}$ – concentração de oxigénio venoso, ($mL \cdot L^{-1}$)

Outras relações fenomenológicas entre os constituintes do modelo

Depois da identificação dos mecanismos de controlo dos fosfatos de alta energia, da taxa de utilização de oxigénio e do conteúdo de oxigénio no tecido muscular, estes são montados em conjunto com as relações fenomenológicas, expressas por equações. As relações fenomenológicas são, portanto, as relações de constituição que traduzem, em conjunto com as equações diferenciais (1), (2) e (3), a estrutura matemática do modelo. As relações fenomenológicas foram organizadas em grupos e cada um dos grupos suporta a solução de problemas específicos de cálculo. Os grupos são:

1. *Fosfatos de alta energia* - Calcula a concentração dos fosfatos de energia do citosol, baseado nas equações (5 M) a (8 M) de Mader (2003) que utilizam $[PCr]$, $[ATP]$, $[ADP]$, $[AMP]$ e $[H^+]$ e as respetivas constantes de equilíbrio de reação.
2. *Glicólise anaeróbia* - Calcula o valor da glicólise em estado estacionário ($\dot{L}_a ss$), baseado nas equações (14 M) a (16 M) de Mader (2003) que utilizam $[ADP]$, $[AMP]$, $[H^+]$, as constantes de equilíbrio correspondentes, e $\dot{L}_a max$, em que $\dot{L}_a max$ é a taxa máxima de glicólise anaeróbia, expressa como uma taxa de produção de ácido láctico ($mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$).
3. *Fosforilação oxidativa* - Calcula o valor do consumo de O_2 necessário para exercício ($\dot{V}O_2 ss$), baseado no sistema de equações (9 M) de Mader que utilizam $\dot{V}O_2 max$ e $[ADP]$ recorrendo à relação de Hill associada à cinética de Michaelis-Menton com valores de $k=0,035 \text{ } mmol \cdot L^{-1}$ de ADP livre e expoente 1,4.
4. *Lactato* - Calcula as concentrações de lactato no músculo e no sangue arterial com base na taxa de formação de lactato (corrigida para o pH), no $\dot{L}_a ss$ e na eliminação de lactato por oxidação e resíntese de glicogénio (Mader, 2003).
5. *Saturação de hemoglobina* - Calcula as saturações de hemoglobina no sangue arterializado (SaO_2) e no capilar muscular ($ScapO_2$) e a saturação de mioglobina no tecido muscular (S_mO_{2Mb}) a partir da pressão parcial de oxigénio (PaO_2), usando a relação de Hill com parâmetros propostos por Keener and Sneyd (2009).
6. *Difusão de oxigénio* - Calcula o oxigénio dissolvido (*livre*) nos capilares venosos e no tecido muscular com a equação (3 L) de Lai *et al.* (2006), aplicando os valores propostos para estimar os coeficientes de permeabilidade em repouso e exercício.

O Anexo I descreve em detalhe cada passo de cálculo e o Anexo II apresenta as equações da literatura convertidas na linguagem do *software* utilizado (*Vensim DSS®*). O diagrama na Fig. 4.2 apresenta uma versão simplificada do modelo na sua fase inicial.

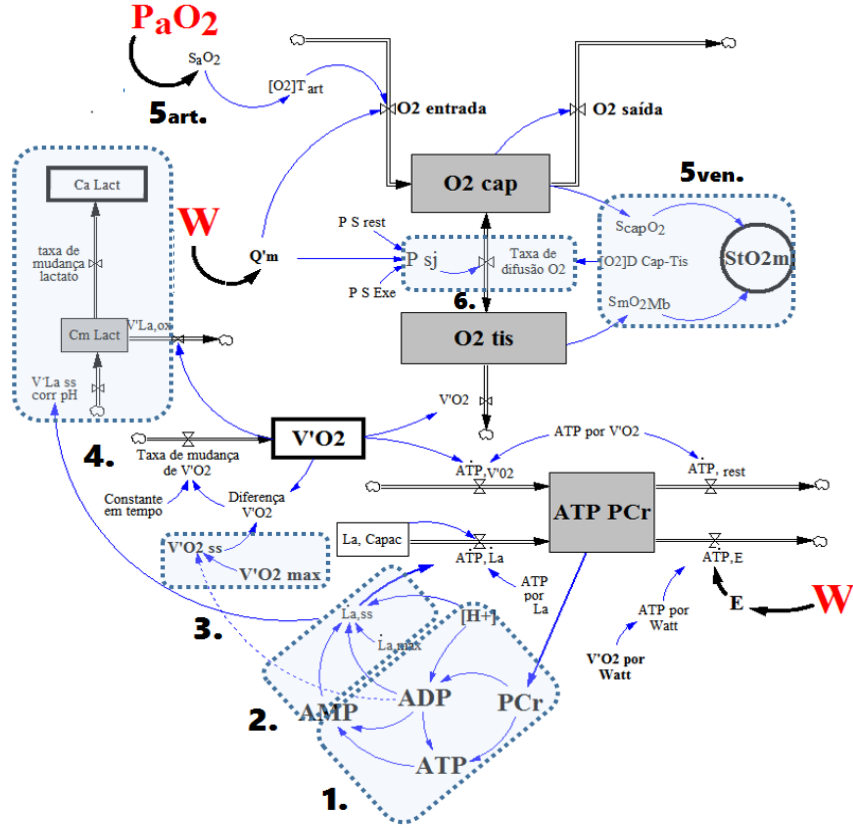


Fig. 4.2 Representação simplificada do modelo usando a interface gráfica do *software* de Sistemas Dinâmicos, pondo em evidência as variáveis externas, as variáveis medidas em laboratório e os grupos de relações fenomenológicas. $\dot{V}O_2$, StO_2 e $Ca\text{ Lact}$ são as variáveis de estado com medições em laboratório.

Os valores iniciais dos reservatórios são propostos na literatura, nomeadamente:

- Concentração dos fosfatos de alta energia ($[ATP\text{ PCr}]$), $30,374\text{ mmol}\cdot\text{Kg}^{-1}$.
Corresponde a $[ATP]+[PCr]$, a soma dos fosfatos de alta energia ($24\text{ PCr} + 6,374\text{ ATP}$), baseado em Mader (2003)
- Conteúdo de oxigénio no leito vascular venoso do músculo e no capilar ($O_2\text{ cap}$), $10,71\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$. Para simplificação do modelo, estes valores são considerados em equilíbrio e condensados num só valor (que varia em função do tempo) com base no pressuposto de que 7% do volume de 1 kg de músculo corresponder ao leito vascular (Lai *et al.*, 2006) e que o conteúdo de oxigénio no sangue venoso é, em repouso, de $15,3\text{ mL}\cdot\text{dL}^{-1}$ (Boron and Boulpaep 2009)
- Conteúdo de oxigénio no músculo ($O_2\text{ tis}$) de $2,34\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$
- Concentração de lactato no sangue ($Ca\text{ Lact}$) de $0,03\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
- Concentração de lactato no músculo ($Cm\text{ Lact}$) de $0,03\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

4.1.3. CALIBRAÇÃO DO MODELO

Tal como descrito no Anexo I, muitas constantes utilizadas no modelo estão propostas na literatura. Outras, contudo, têm de ser obtidas por calibração. A calibração foi feita com os dados medidos em laboratório para a prova *IncST* efetuada ao nível do mar por apenas um dos atletas do grupo de voluntários. Foi escolhido arbitrariamente o sujeito s22, a quem dizem respeito todas as curvas de comportamento apresentadas neste capítulo. Os parâmetros individuais, que são recolhidos para todos os sujeitos, tiveram os seguintes valores:

1. Valores de repouso
 - a. $\dot{V}O_{2\text{repouso}}$ ($\dot{V}O_{2\text{rest}}$): 5,71 mL/kg
 - b. Hematócrito (*Hct*): 45%
 - c. Concentração de Hemoglobina: 15 g/dL
2. Parâmetros de fisiologia do exercício
 - a. $\dot{V}O_{2\text{max}}$: 69,55 mL/kg
3. Avaliações antropométricas
 - a. Peso corporal (*Kg*): 66 kg
 - b. % de massa muscular (sem dimensões)³: 0,55

Além destes parâmetros individuais, é necessário introduzir as condições que descrevem o regime de exercício. Porque não são influenciadas pela execução do modelo, estas são designadas por *condições externas*, a saber:

1. Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (P_aO_2), estimada indiretamente pela medição por oximetria de onda de pulso (S_pO_2)
2. Potência, W (Watt), obtida por medição com o ciclo ergómetro e que corresponde à intensidade do exercício

As condições externas para calibração do modelo foram: (i) P_aO_2 com valor constante de 100 mmHg (considerada como altitude próximo do nível do mar, sem hipoxemia devida ao exercício); (ii) resistência incremental em ciclo-ergómetro, com período de aquecimento de 5 min a 75 W, seguido de patamares de intensidade crescente de 30 W e

³ Consideram-se envolvidos no exercício em ciclo ergómetro 75% da massa muscular.

duração de 1 min, como proposto por Wasserman *et al.*, (2005), correspondente à prova de esforço com exercício incremental em ciclo ergómetro (*IncST*).

Num modelo calibrado, e sem prejuízo de validação formal posterior, a simulação deve mostrar um comportamento semelhante aos resultados medidos. Se tal não acontece, então a teoria descrita no modelo não explica os resultados experimentais e deve ser revista. As grandezas cujo comportamento foi medido e simulado foram: (i) $\dot{V}O_2$, (ii) concentração de lactato sanguíneo (Ca_{Lact}) e (iii) saturação do tecido muscular em oxigénio, por intermédio da saturação em oxigénio da hemoglobina e mioglobina no tecido muscular (S_tO_2).

Calibração do $\dot{V}O_2$

A estimação do $\dot{V}O_2$ revela um erro sistemático na simulação

A Fig. 4.3 representa a resistência imposta pelo ciclo ergómetro, o $\dot{V}O_2$ medido numa avaliação de exercício incremental e o $\dot{V}O_2$ simulado. O tempo total de simulação foi o da duração do exercício realizado em laboratório. Constatase que o comportamento simulado do $\dot{V}O_2$ subestima os dados experimentais durante toda a duração do exercício e da recuperação.

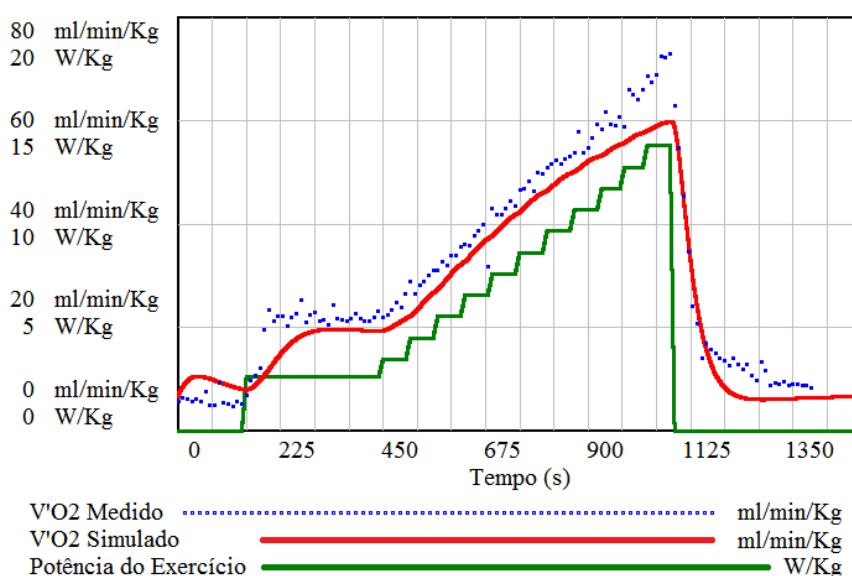


Fig. 4.3 $\dot{V}O_2$ medido, $\dot{V}O_2$ simulado e resistência em ciclo ergómetro, na prova de esforço com exercício incremental (*IncST*).

A primeira justificação, intuitiva, para a discrepância no $\dot{V}O_2$ é a utilização de um valor errado para o parâmetro $\dot{V}O_{2por Watt}$, considerado como “ganho funcional do consumo de oxigénio”. Por definição, $\dot{V}O_{2por Watt}$ é o aumento do $\dot{V}O_2$ por unidade de W.

Nas avaliações incrementais, o $\dot{V}O_2$ apresenta um comportamento no tempo quase linear até próximo do $\dot{V}O_{2max}$, pelo que a maioria dos autores aceita um valor fixo para $\dot{V}O_{2por Watt}$. Mader (2003) admitiu que o valor variava consideravelmente, mas usou um valor fixo de $12 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{W}^{-1}$, baseado no aumento de 11,4 a 12,5 mL de oxigénio por minuto por cada Watt, que é registado frequentemente no exercício em ciclo ergómetro. Na simulação representada na Fig. 4.3, foi usado este valor.

A título exploratório, a calibração foi ensaiada para diferentes valores de $\dot{V}O_{2por Watt}$. Os resultados das novas simulações, ilustrados na Fig. 4.4, revelaram que:

- Com $\dot{V}O_{2por Watt} = 13$, a simulação melhorou; no entanto, o $\dot{V}O_2$ ainda se apresenta subestimado na parte final do exercício.
- Com $\dot{V}O_{2por Watt} = 14$, o ajustamento também melhorou e a estimacão do $\dot{V}O_2$ é mais aproximada no final do exercício, mas os pontos da parte inicial e média do teste estão já sobrestimados.

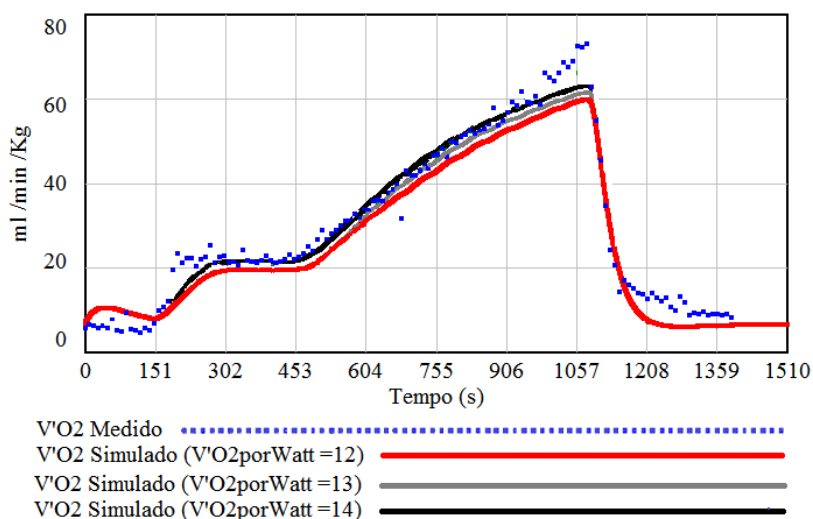


Fig. 4.4 $\dot{V}O_2$ medido e simulados para diferentes valores do parâmetro $\dot{V}O_{2por Watt}$ na prova de esforço com exercício incremental (*IncST*)

O erro de simulação deve ser procurado na estrutura do modelo

A dificuldade sugere que um bom ajustamento da simulação aos dados experimentais não pode ser obtido usando um valor constante de $\dot{V}O_{2por Watt}$, especialmente na parte final

do exercício da *IncST* onde a discrepância é maior. Portanto, a correção do erro deve ser encontrada por análise da estrutura do modelo, que condicione valores de $\dot{V}O_2$ mais elevados nas intensidades pesada e severa.

Na estrutura do modelo, as variáveis $\dot{V}O_2$ e W não estão relacionadas diretamente. Em vez disso, a estrutura do modelo é construída em torno da equação de balanço (2) que estabelece relação entre o ATP consumido em exercício ($\dot{A}TP_{W}$) e o ATP resintetizado através da contribuição aeróbica ($\dot{A}TP_{\dot{V}O_2}$), num período de tempo. Os restantes termos da equação (2), $\dot{A}TP_{repouso}$ e $\dot{A}TP_{La}$ também correspondem a taxas de ATP. Todas estas taxas são expressas em $mmol \cdot s^{-1} \cdot kg^{-1}$.

No entanto, as taxas de ATP não são medidas diretamente no laboratório de fisiologia do exercício. A informação é obtida pelos seguintes processos:

- A taxa de consumo de ATP durante o exercício ($\dot{A}TP_{W}$) é considerada proporcional ao trabalho mecânico realizado, registado durante o exercício com recurso a um ciclo ergómetro com a resistência imposta (W) medida em watts
- A taxa de ressíntese de ATP por via aeróbia ($\dot{A}TP_{\dot{V}O_2}$) e a taxa de consumo de ATP em repouso ($\dot{A}TP_{repouso}$), são avaliados pela determinação do $\dot{V}O_2$ usando a calorimetria indireta, com o $\dot{V}O_2$ medido em $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$
- A contribuição do sistema anaeróbio láctico para a ressíntese do ATP ($\dot{A}TP_{La}$) é avaliada pela recolha de amostras de sangue arterializado do lobo da orelha. A concentração arterial do lactato ($CaLact$) é medida em $mmol \cdot L^{-1}$

Mader (2003) usou coeficientes de conversão fixos para assegurar a relação entre as variáveis usadas no laboratório e os valores introduzidos na equação (2), mantendo a consistência de dimensões da equação (2)

$$\begin{aligned} d[ATP_{PCr}]/dt = & (\dot{V}O_2 \cdot ATP_{por \dot{V}O_2}) + (\dot{La}_{sspH} \cdot ATP_{por \dot{V}La}) \\ & - \left((\dot{V}O_{2,rest} \cdot ATP_{por \dot{V}O_2}) + (W \cdot \dot{A}TP_{por Watt}) \right) \end{aligned} \quad (5)$$

em que

- $ATP_{por \dot{V}O_2}$ – Coeficiente de conversão de $\dot{V}O_2$ para $\dot{A}TP_{\dot{V}O_2}$ e de $\dot{V}O_{2,repouso}$ para $\dot{A}TP_{repouso}$, com o valor de 0,233 ($mmol \cdot mL^{-1}$)
- $ATP_{por \dot{V}La}$ – Coeficiente de conversão de \dot{La}_{sspH} para $\dot{A}TP_{La}$, 1,4 (*sem dimensões*)
- $\dot{A}TP_{por Watt}$ – Taxa de consumo de ATP por Watt, 0,0466 ($mmol \cdot s^{-1} \cdot W^{-1}$)

Mader (2003) indicou também que a taxa $\dot{A}TP_{por\ Watt}$ correspondia a um valor constante, obtido pelo produto do $\dot{V}O_{2\ por\ Watt}$ (assumido com o valor de $12\ mL \cdot min^{-1} \cdot W^{-1}$), pelo ATP produzido por cada mL de oxigênio ($1/4,3\ mmol \cdot mL^{-1}$). Como o $\dot{V}O_{2\ por\ Watt}$ está em min^{-1} e na equação (2) as taxas são em s^{-1} , o valor final da constante $\dot{A}TP_{por\ Watt}$ é calculado como $\dot{A}TP_{por\ Watt} = 12 \cdot \frac{1}{4,3} \cdot \frac{1}{60} = 0,0466$.

A abordagem sistêmica considera o balanço da energia aeróbia e anaeróbia

No modelo, o consumo total de ATP provem das duas contribuições ($\dot{A}TP_{repouso} + \dot{A}TP_W$). A contribuição devida ao exercício ($\dot{A}TP_W$), constitui a perturbação do sistema que altera o nível da variável de estado $[ATP]$. Da equação (2), lê-se que as alterações das taxas de ressíntese do ATP (das contribuições aeróbias ($\dot{A}TP_{\dot{V}O_2}$) e anaeróbias lácticas ($\dot{A}TP_{La}$) são determinadas pela $[ATP\ PCr]$. A Fig. 4.5 ilustra a equação (2), replicada do Quadro 4.1 por conveniência, e os resultados da simulação (com $\dot{V}O_{2\ por\ Watt} = 12$).

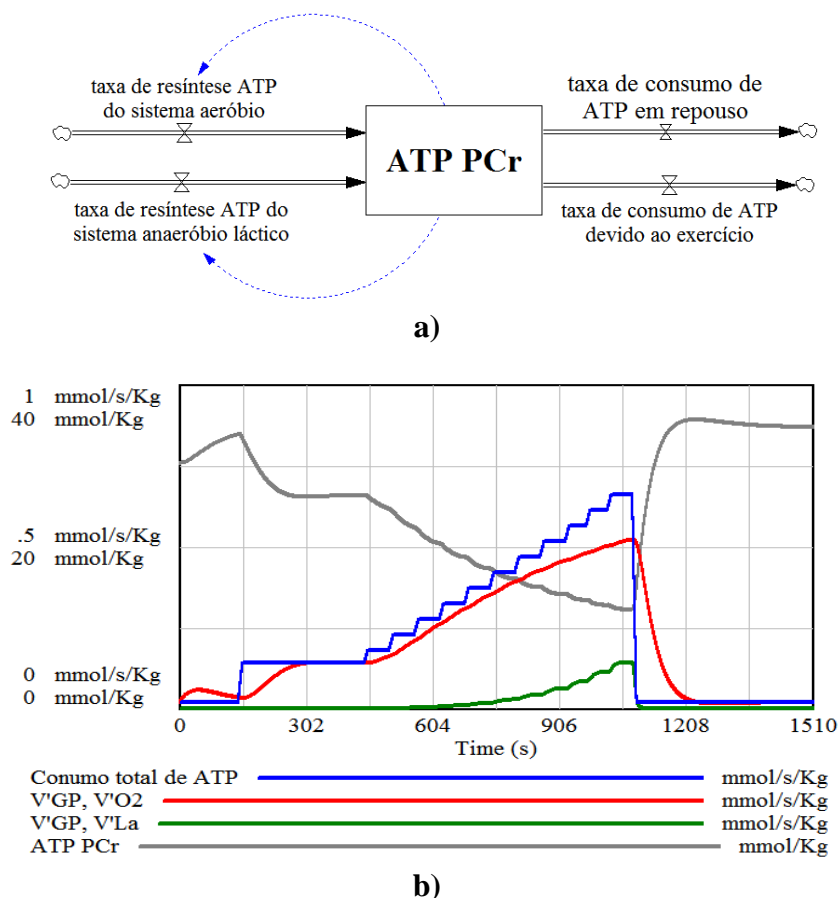


Fig. 4.5 Sistema de controlo do ATP: a) representação estrutural, da equação (2) e Quadro 4.1 b) comportamento simulado da prova de esforço com exercício incremental (*IncST*)

O valor da simulação da $[ATP\ PCr]$ cai abruptamente nos segundos iniciais da transição de repouso para o aquecimento, mas depois mantém-se estável até ao final do aquecimento. A contribuição aeróbia para equilibrar o consumo de ATP é suficiente para manter as condições de estado estacionário durante o exercício em intensidade moderada.

Após a fase de aquecimento, o valor $ATP\ PCr$ decresce durante o resto do exercício. A contribuição aeróbia ($\dot{A}TP_{\dot{V}O_2}$) apresenta um aumento linear no domínio de intensidade moderado. Quando a intensidade é superior a moderada, a discrepância acentua-se. A contribuição anaeróbia aláctica aumenta de forma exponencial com o aumento de intensidade no domínio pesado e severo (i.e., acima do moderado), o que é consistente com os dados laboratoriais.

De acordo com a equação de balanço (2), uma perturbação linear, proveniente de $\dot{A}TP_w$ não pode produzir um comportamento linear do $\dot{A}TP_{\dot{V}O_2}$, porque a contribuição exponencial do ATP anaeróbio láctico é sempre observada em intensidades acima do moderado. Desta forma, a discrepância entre os valores observados e simulados de $\dot{V}O_2$, inclui uma componente do erro que pode ser eliminada pela melhoria estrutural do modelo. A Fig. 4.6 ilustra o resultado da simulação do *IncST*.

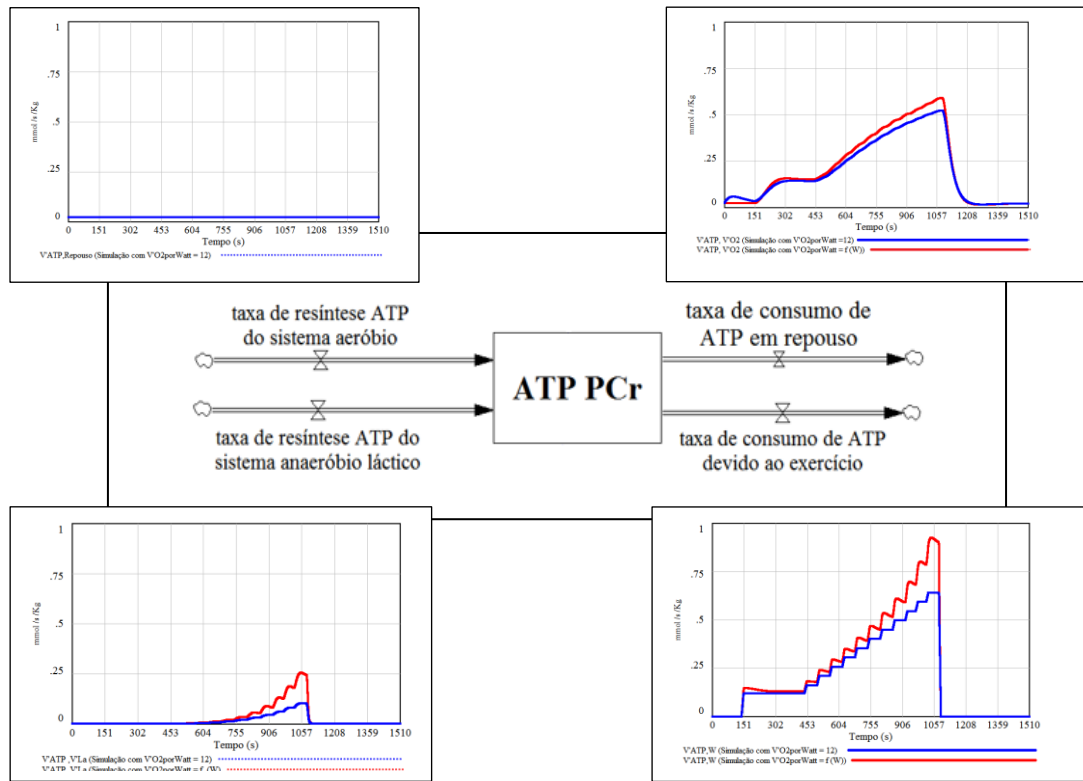


Fig. 4. 6 Sistema de controlo do ATP, com a representação estrutural da equação (2), no centro. Os gráficos à esquerda representam as taxas de ressíntese de ATP, com $\dot{A}TP, \dot{V}O_2$ no canto superior esquerdo, e $\dot{A}TP, \dot{L}a$, no canto inferior esquerdo. Os gráficos à direita representam as taxas de consumo de ATP, com $\dot{A}TP, W$ no canto inferior direito e $\dot{A}TP, repouso$, no canto superior direito. As simulações a azul utilizam um valor constante de $\dot{V}O_{2porWatt} = 12$. As simulações a vermelho utilizam valores de $\dot{A}TP, W$ que dependem da intensidade do exercício

A discrepância entre os valores observados e simulados de $\dot{V}O_2$ tem de ser explicada com base na alteração do mecanismo de controlo da produção de ATP (equação (5)). Isto é, o pressuposto de um valor constante para $\dot{A}TP_{porWatt}$ tem de ser contestado.

Concretamente, apenas foi considerado o “ $\dot{A}TP_{porWatt}$ aeróbio” para o cálculo do ATP despendido em exercício ($\dot{A}TP, W$). No entanto, tanto o ATP proveniente do contributo aeróbio como o ATP proveniente do contributo anaeróbio têm de ser considerados (somados). Esta proposta é coerente com o conceito termodinâmico de rendimento, que leva em conta o total de energia química utilizado em relação com o trabalho mecânico.

Sendo assim, $\dot{A}TP_{por\ Watt}$ fica definido pela equação (6):

$$\dot{A}TP_{por\ Watt} = [\dot{A}TP_{por\ Watt\ Anaerobio} + \dot{A}TP_{por\ Watt\ Aerobio}] \quad (6)$$

em que

$$\begin{aligned} \dot{A}TP_{por\ Watt\ Anaerobio} & - \text{taxa de ATP Anaeróbio consumido por Watt, } (mmol \cdot s^{-1} \cdot W^{-1}) \\ \dot{A}TP_{por\ Watt\ Aerobio} & - \text{taxa de ATP Aeróbio consumido por Watt, } (mmol \cdot s^{-1} \cdot W^{-1}) \end{aligned}$$

e onde $\dot{A}TP_{por\ Watt\ Aerobio}$ passa a ser definido como

$$\dot{A}TP_{por\ Watt\ Aerobio} = \dot{V}O_{2\ por\ Watt} \cdot mmol\ ATP\ por\ ml\ O_2$$

em que

$$\begin{aligned} \dot{V}O_{2\ por\ Watt} & - \text{aumento de } \dot{V}O_2 \text{ por W, } mL \cdot min^{-1} \cdot W^{-1} \\ mmol\ ATP\ por\ mL\ O_2 & - \text{ATP produzido por mL de } O_2 \left(\frac{1}{4,3} mmol \cdot mL^{-1} \right) \end{aligned}$$

O contributo anaeróbio para o balanço do ATP deve incluir tanto o ATP anaeróbio láctico como o ATP do processo anaeróbio aláctico (PCr e ATP). Acima da intensidade moderada, o aumento do $\dot{A}TP_{por\ Watt}$ causa um aumento de $\dot{A}TP_{,W}$ (recordando que $\dot{A}TP_{,W} = \dot{A}TP_{por\ Watt} \cdot W$). Da equação (2), o controlo metabólico dinâmico do ATP responde a um aumento adicional de $\dot{A}TP_{,W}$ com um esperado aumento tanto de $\dot{A}TP_{,\dot{V}O_2}$ como $\dot{A}TP_{,Li}$. Este retrocontrolo positivo explica a mudança de eficiência como função da intensidade do exercício, o que pode ser um contributo para a compreensão da fadiga muscular.

A contribuição anaeróbia ajuda a explicar a eficiência energética em exercício

A diferença entre a taxa de consumo de ATP ($\dot{A}TP_{,repouso} + \dot{A}TP_{,W}$) e a taxa de ressíntese de ATP por via aeróbia ($\dot{A}TP_{,\dot{V}O_2}$) provém da contribuição anaeróbia e, por conveniência é designada como “Discrepância aeróbia da taxa de ATP” ($\Delta_{ATP\ aerobio}$). O $\Delta_{ATP\ aerobio}$ incorpora o défice de oxigénio (*aerobic deficit*) e a dívida de oxigénio (*aerobic debt*), e é apresentado na Fig. 4.7.

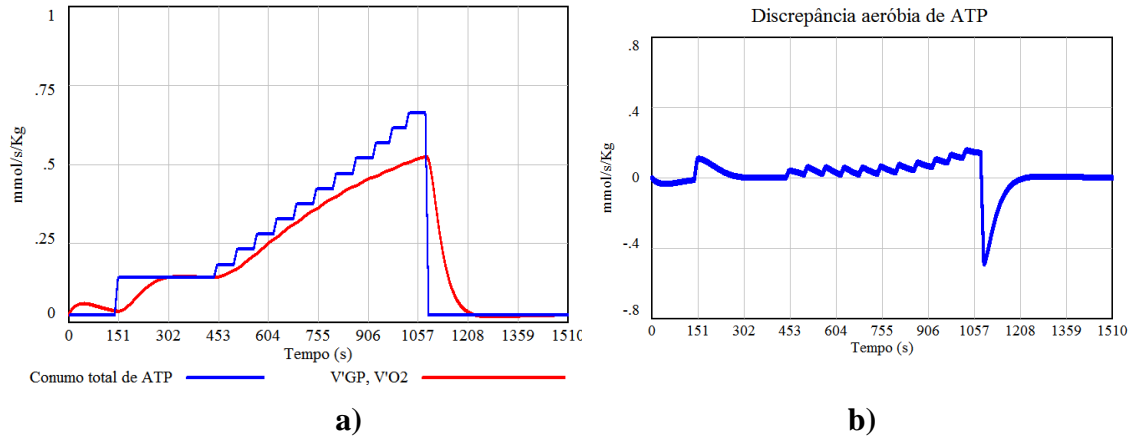


Fig. 4.7 Discrepância aeróbia de ATP ($\Delta_{ATP\ aeróbio}$) na prova incremental do participante s22: a) taxa de presumível consumo de ATP ($\dot{A}TP_{repouso} + \dot{A}TP_W$) e simulação de $\dot{A}TP, \dot{V}O_2$; b) valor ao longo do tempo do $\Delta_{ATP\ aeróbio}$ obtido pela diferença entre as duas séries temporais

A contribuição aeróbia apenas assegura as necessidades de ATP em dois momentos de estado estacionário, uma no final do aquecimento e outra a aproximadamente 120s depois da cessação do exercício, em repouso. Estes momentos correspondem a valores nulos de $\Delta_{ATP\ aeróbio}$, como é ilustrado na Fig.4.7. Desta forma, o sistema esteve em estado estacionário apenas em exercício constante e de intensidade moderada e em repouso.

Da equação (6) resulta agora que $\dot{A}TP_W$ corresponde à taxa de consumo de ATP em exercício, a uma intensidade W . Por sua vez o $\dot{A}TP_{por\ Watt}$ depende de W e do tempo e, para resistências impostas superiores às do domínio de intensidade moderado, aumenta não linearmente com W . Por conveniência, passaremos a usar a designação $\dot{A}TP_{por\ Watt} = f(W)$ para pôr ênfase na alteração do mecanismo de controlo da produção de ATP por alteração do rendimento energético com a intensidade de exercício.

A estimação de $\dot{A}TP_{por\ Watt} = f(W)$ é difícil em situação de estado não estacionário, mas podemos utilizar o próprio modelo para estimar numericamente o ganho de ATP dos sucessivos valores de $\Delta_{ATP\ aeróbio}$, de acordo com a equação (7):

$$\dot{A}TP_{por\ Watt} = \frac{\Delta_{ATP\ aeróbio}}{W}(t) + \dot{A}TP_{por\ Watt\ Aeróbio} \quad (7)$$

O cálculo do $\dot{A}TP_{por\ Watt} = f(W)$ representa a incorporação de um mecanismo de retrocontrolo positivo, em que o aumento da $\Delta_{ATP\ aeróbio}$ provoca aumento do consumo de ATP por Watt e, consequentemente, diminuição do rendimento energético. A Fig. 4.8

apresenta o detalhe da incorporação desta alteração na estrutura da hipótese e a Fig. 4.9 compara os valores medidos com novos valores simulados do $\dot{V}O_2$.

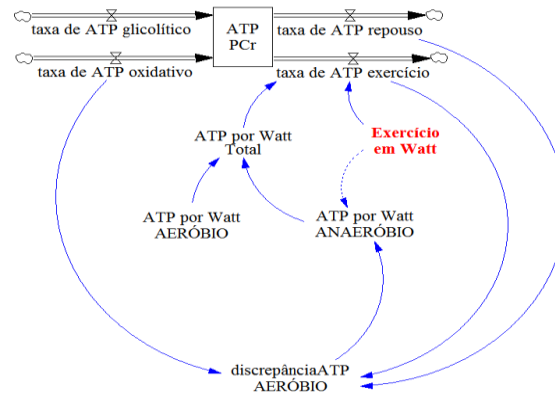


Fig. 4.8 Mecanismo proposto de alteração da produção de ATP, por via da alteração do rendimento energético em função da intensidade do exercício que afeta $\dot{A}TP_{por\ Watt}$. A discrepância aeróbia de ATP ($\Delta_{ATP\ aeróbio}$) é calculada como a diferença entre a taxa de consumo total de ATP e a taxa de produção aeróbia de ATP

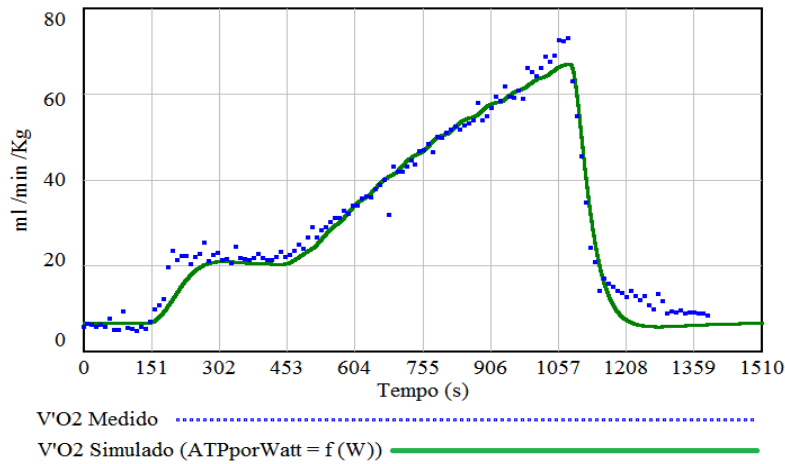


Fig. 4.9 Valores de $\dot{V}O_2$ medido e simulado na prova de esforço incremental (*IncST*).

A versão final do modelo, com $\dot{A}TP_{por\ Watt}=f(W)$, apresenta diferenças subtis no comportamento em relação às simulações anteriores que assumiam rendimento constante com correção do erro de simulação na fase final do exercício.

Calibração da concentração do lactato sanguíneo

A simulação do $\dot{V}O_2$ usando $\dot{A}TP_{por\ Watt}=f(W)$ afeta igualmente a taxa de refosforilação do ATP por via glicolítica láctica ($\dot{A}TP_{L_a}$) e não apenas a por via oxidativa ($\dot{A}TP_{\dot{V}O_2}$).

De facto, $\dot{A}TP_{por\ Watt} = f(W)$ constitui uma alteração da conversão da potência despendida que incide sobre o balanço energético de ATP e PCr, descrito na equação (3).

Deste modo, os valores de lactato são superiores aos valores inicialmente obtidos, como indicado na Fig. 4.10. Este aumento corresponde ao efeito esperado, porque a taxa de refosforilação aumenta com o aumento da discrepância de ATP aeróbio.

A medição do lactato sanguíneo não é feita nas provas incrementais porque requer pelo menos 3 min de exercício de intensidade constante. Os valores do lactato simulados não são diretamente confrontados com dados medidos, mas, no final da prova incremental, os valores superiores aos $4\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ na versão final são mais plausíveis.

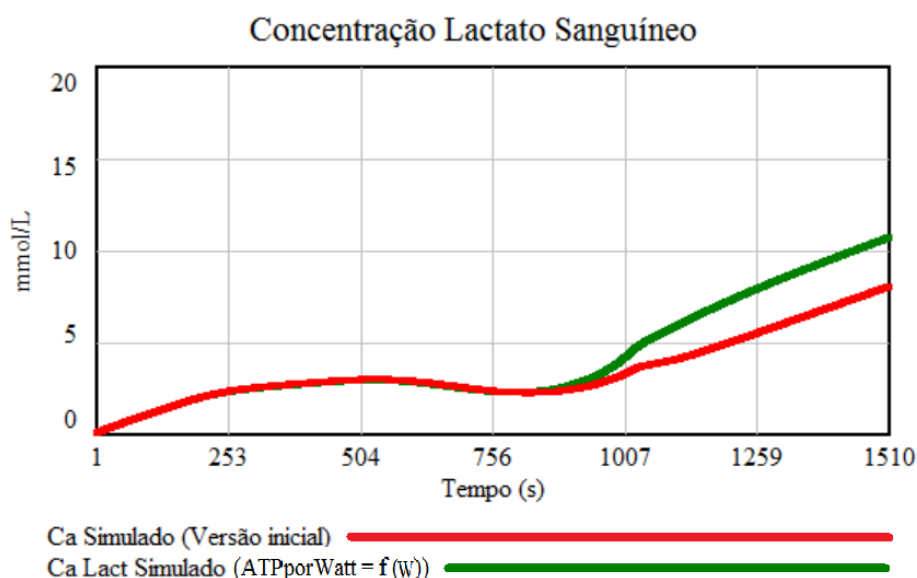


Fig. 4.10 Simulação da concentração de lactato sanguíneo numa prova de esforço incremental (IncST). A simulação com a versão inicial do modelo utiliza " $\dot{A}TP_{por\ Watt}$ " com valor fixo de $0,0466\text{ (mmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{W}^{-1})$, correspondente a " $\dot{A}TP_{por\ \dot{V}O_2}$ " $0,233\text{ (mmol} \cdot \text{minL}^{-1})$. A simulação com a versão final do modelo utiliza " $\dot{A}TP_{por\ Watt} = f(W)$ "

Calibração da S_tO_2

A simulação da versão inicial do modelo para melhoria do comportamento da S_tO_2 , foi efetuada com os dados medidos em laboratório da prova *IncST* efetuada ao nível do mar do mesmo participante s22.

A estimaco da S_tO_2 revela um erro sistemtico na simulaco

Na construco do modelo, o mecanismo de regulaco da perfuso muscular em funo da taxa metabólica e da pressão parcial de oxignio foi adaptado de Lai *et al.*, (2006).

O fluxo sangneo muscular (\dot{Q}_m)  uma varivel fundamental para o controle do contdo de oxignio no tecido muscular ($O_{2tecido_m}$), como apresentado na equaco (3). O modelo foi constrido obtendo \dot{Q}_m da potência despendida no exercício (W) de acordo com a equaco de Lai *et al.*, (2006):

$$\dot{Q}_m^{Total} = \dot{Q}_m^{aq} + \dot{Q}_m^W \left[1 - \exp \frac{(t^{aq} - t)}{\tau_m^W} \right]$$

Em que

- \dot{Q}_m^{Total} – fluxo muscular no instante (t), ($L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- \dot{Q}_m^{aq} – fluxo muscular em estado estacionrio, no aquecimento, ($L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- \dot{Q}_m^W – aumento de fluxo muscular no exercício (W) no instante (t), ($L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- t^{aq} – tempo no final do aquecimento, (s)
- τ_m^W – tempo de ajustamento do \dot{Q}_m^W , (s)

Os parmetros “tempo de ajustamento” (τ_m^W) e “aumento de fluxo muscular devido ao exercício” (\dot{Q}_m^W), são baseados nos valores calculados por Lai *et al.*, (2006), medidos no registo laboratorial do fluxo muscular nos 6 participantes do seu estudo.

A abordagem proposta por Lai *et al.*, (2006) para relacionar \dot{Q}_m com a potência ou intensidade do exercício (W) efetua a interaco da varivel externa W diretamente com duas variveis endógenas (a taxa de consumo de ATP devido ao exercício ($A\dot{T}P_{,W}$) e o fluxo muscular (\dot{Q}_m)).

No caso particular do exercício numa prova de esforço incremental, esta abordagem produz uma grande discrepncia entre a saturaco de oxignio da hemoglobina e mioglobina (S_tO_2) simulada e medida, como  evidente na Fig. 4.11. Em toda a fase de aquecimento e no começo do exercício de intensidade moderada, a simulaco produz valores da S_tO_2 muito baixos, associados a um erro de simulaco que se aproxima de 75%. No exercício de maior intensidade, o erro de simulaco, embora menor, volta a ser acentuado, na ordem dos 25%.

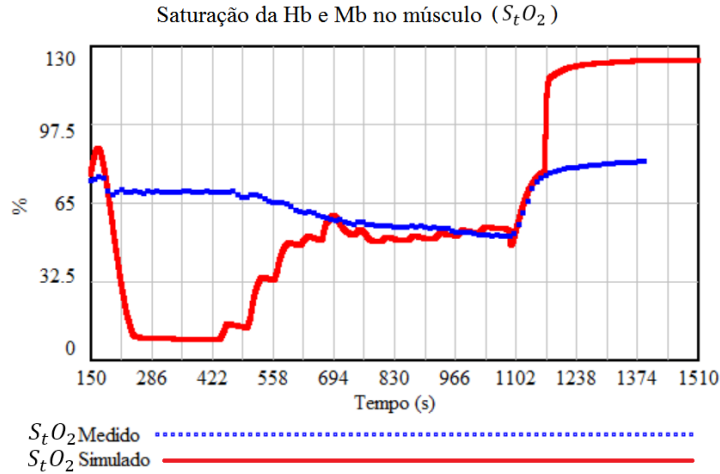


Fig. 4.11 Saturação da hemoglobina e mioglobina no músculo (S_tO_2) medida e simulada durante uma prova de esforço incremental (*IncST*). A simulação representada é efetuada com a versão inicial do modelo

Para diminuição do erro de simulação da S_tO_2 , propomos a determinação de \dot{Q}_m em função da taxa metabólica aeróbia, relacionada com o $\dot{V}O_2$. Desta forma, \dot{Q}_m deixa de ser diretamente determinado pela variável exógena W , mas $\dot{V}O_2$ é determinado pelo mecanismo de controlo energético e este é função do W . A variável externa W passa a ter apenas uma relação direta com a estrutura endógena do modelo, o que é uma vantagem na conceção da estrutura do modelo. Esta proposta é baseada nos princípios da fisiologia e suportada por dados de laboratório.

Os valores para as concentrações de oxigénio arterial e venoso, $[O_2]_{art}=20,0 \text{ mL} \cdot \text{dL}^{-1}$ e $[O_2]_{ven} = 15,3 \text{ mL} \cdot \text{dL}^{-1}$, são referidos por Boron and Boulpaep (2009). Com base na relação de Fick, estas concentrações permitem-nos estimar que, no estado estacionário, por cada mL de oxigénio consumido num minuto ($\dot{V}O_2$), o fluxo sanguíneo de um quilograma de músculo ativo é de 2,13 mL. A formulação mais simples consiste em fazer $\dot{Q}_{m(t)}$ proporcional a $\dot{V}O_{2(t)}$:

$$\dot{Q}_m = k \cdot \dot{V}O_{2m} \quad (8)$$

em que

- \dot{Q}_m – fluxo sanguíneo muscular, ($L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)
- $\dot{V}O_{2m}$ – taxa de utilização de O_2 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)
- k – fator de proporcionalidade de $\dot{V}O_2$ para \dot{Q}_m , com $k = 0,00213 \text{ (L} \cdot \text{mL}^{-1})$

Aplicando a conversão indicada na equação (8), o fluxo muscular apresenta os valores representados na Fig. 4.12.

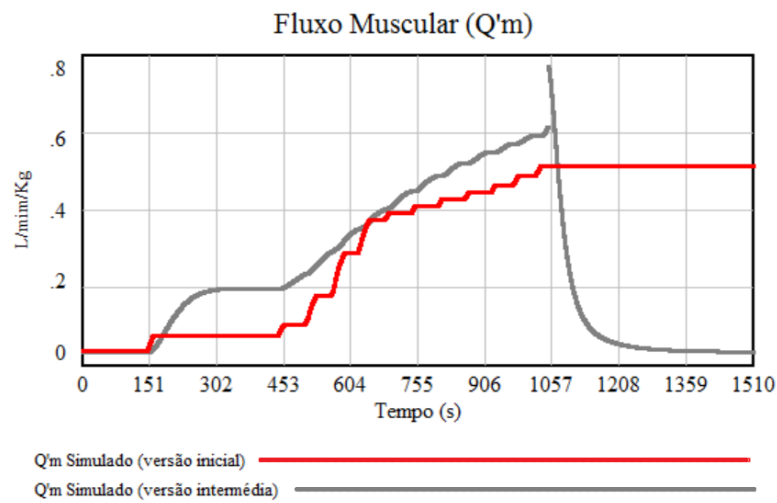


Fig. 4.12 Fluxo muscular ($\dot{Q}m$) simulado, numa IncST, com $\dot{Q}m$ calculado de acordo com Lai et. al. (2006) (versão inicial) e $\dot{Q}m$ calculado com equação (8), (versão intermédia)

Comparada com a Fig. 4.11, a Fig. 4.13 mostra que a discrepância entre a S_tO_2 , simulada e medida, com base na equação (8) é menor. Na fase de aquecimento e no começo do exercício de intensidade moderada, a simulação produz S_tO_2 próximos dos medidos. Contudo, no exercício de maior intensidade, a simulação produz S_tO_2 superiores aos medidos e, pior, apresenta um comportamento inverso do medido. A implicação é que a proporcionalidade constante não é suficiente.

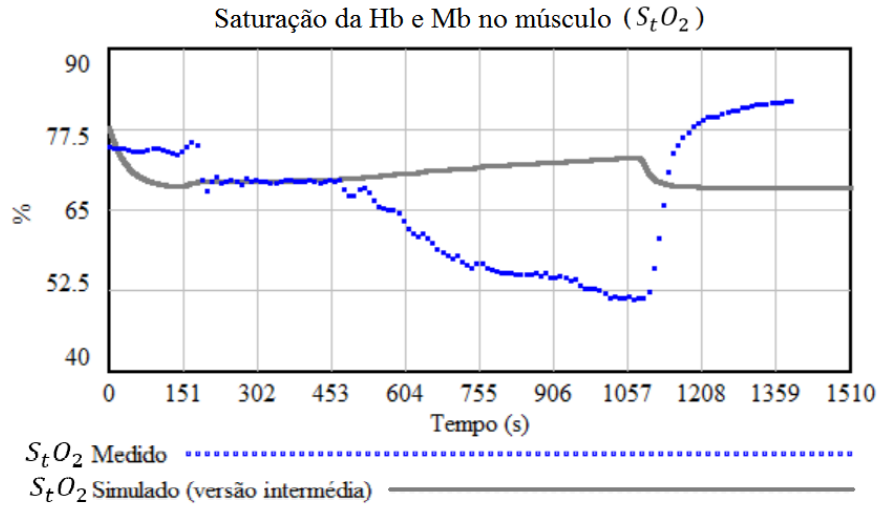


Fig. 4.13 Saturação da hemoglobina (Hb) e mioglobina (Mb) no músculo (S_tO_2) medida e simulada, numa prova de esforço incremental (IncST). A simulação é efetuada com a versão intermédia do modelo, em que \dot{Q}_m é calculado com a equação (8)

O valor do fluxo sanguíneo muscular (\dot{Q}_m) é também função da $\% \dot{V}O_{2max}$

Para melhorar os erros de simulação da S_tO_2 , os valores de \dot{Q}_m devem ser menores na fase final. Isto é, os valores ajustados de $\dot{Q}_{m(t)}$ devem mostrar uma discreta “carência de perfusão” no exercício de intensidade superior à moderada. No momento do $\dot{V}O_{2max}$, devem mostrar um défice de, aproximadamente, 20% do fluxo determinado na etapa anterior. Portanto, em lugar de um fator de conversão constante, é proposto utilizar uma função de conversão

$$\dot{Q}_m = f(\% \dot{V}O_{2max}) \cdot \dot{V}O_{2m} \quad (9)$$

em que

- \dot{Q}_m – fluxo sanguíneo muscular, ($L \cdot \min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- $\dot{V}O_{2m}$ – taxa de utilização de O_2 ($mL \cdot \min^{-1} \cdot kg^{-1}$)
- $f(\% \dot{V}O_{2max})$ – função de conversão de $\dot{V}O_2$ para \dot{Q}_m , ($L \cdot mL^{-1}$)

Comparada com a Fig. 4.13, a Fig.4.14 mostra que a simulação da S_tO_2 tem agora um comportamento semelhante dos dados medidos.

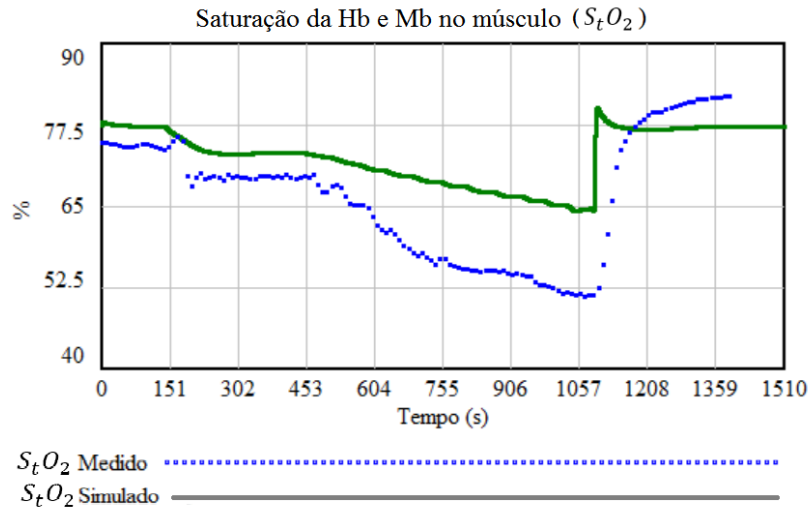


Fig. 4.14 Saturação da hemoglobina (Hb) e Mioglobina (Mb) no músculo (S_tO_2) medida e simulada numa prova de esforço incremental (IncST). A simulação é efetuada com a versão final do modelo

O erro de simulação da S_tO_2 com a versão final tem $RMSE$ de 8,41%, enquanto a versão intermédia tem $RMSE$ de 11,46% e a versão inicial (representada na Fig. 4.11), $RMSE$ de 32,11%, como apresentado no Quadro 4.2. A componente predominante do erro é devida à discrepância na covariância (U^C) nas simulações intermédia e final, o que reforça a validação da abordagem com o cálculo do \dot{Q}_m com base no $\dot{V}O_2$.

Quadro 4.2 Componentes do erro de simulação da S_tO_2 , na simulação de uma prova de esforço incremental (IncST). S_tO_2 é a % de saturação da hemoglobina e mioglobina no músculo; U^M é a componente do erro de simulação relacionado com o enviesamento ou discrepância na média; U^S é a componente do erro de simulação relacionado com a discrepância na variância; U^C é a componente do erro de simulação relacionado com a discrepância na covariância

IncST (s22)	RMSE (Root Mean Squared Error)	COMPONENTES DO ERRO DE SIMULAÇÃO (de acordo com Theil)		
		U^M	U^S	U^C
Versão inicial	32,11	14%	50%	36%
Versão Intermédia	11,46	20%	41%	39%
Versão final	8,41	57%	31%	12%

A Fig. 4.15 mostra a versão final do modelo, que é a hipótese de explicação dos comportamentos observados. Falta ainda proceder à sua validação formal. O Anexo III,

“Parâmetros e equações do modelo final”, lista todas as equações na linguagem do *software* utilizado para cálculo e simulação (*Vensim® DSS*), que agrupa a explicitação dos parâmetros e as equações diferenciais e de constituição.

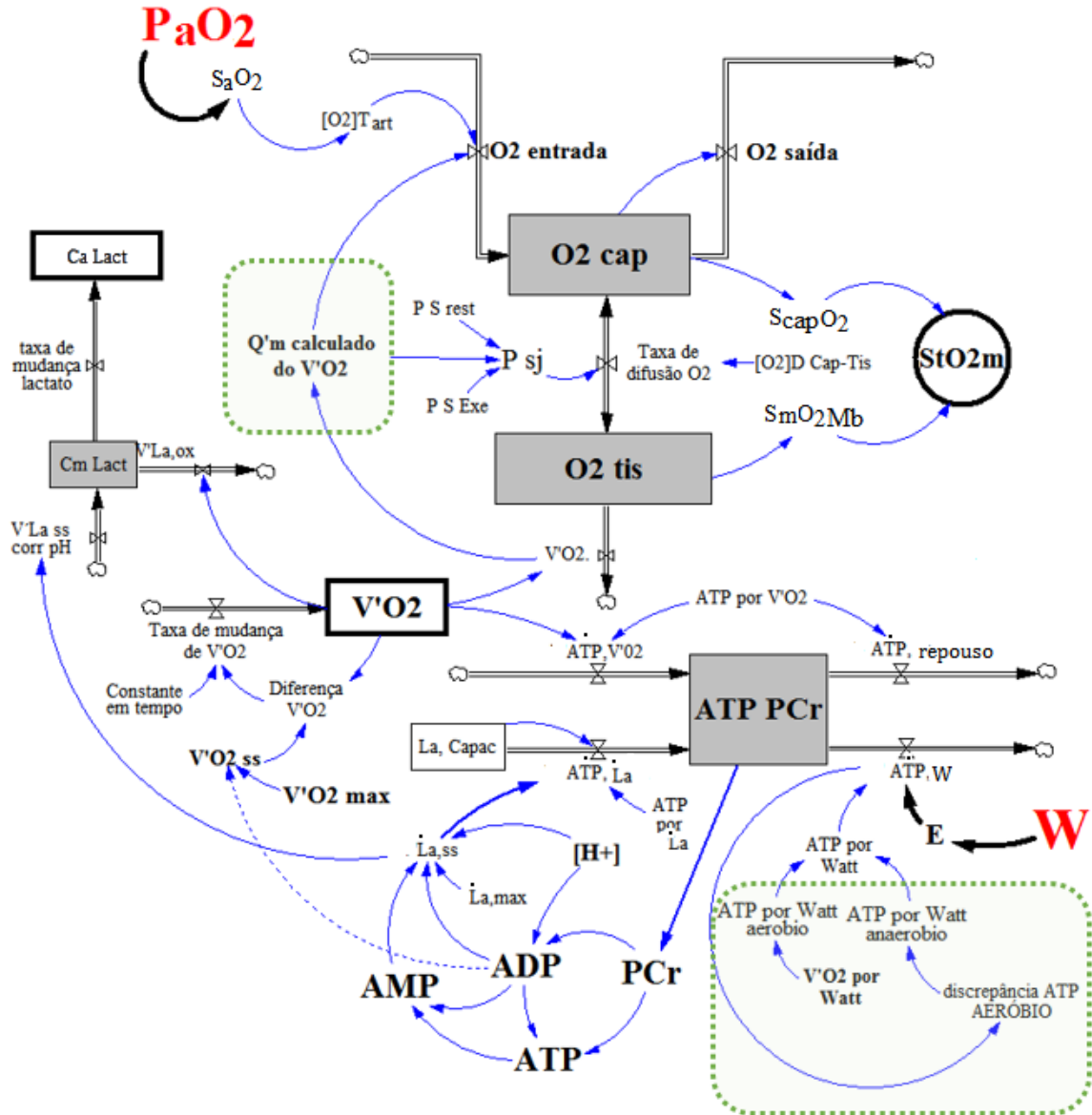


Fig. 4. 15 Representação simplificada da versão final do modelo com uso da interface gráfica do software de Sistemas Dinâmicos utilizado (*Vensim® DSS*). O modelo mostra as variáveis externas e as variáveis medidas em laboratório e evidencia as melhorias efetuadas à versão apresentada na Fig. 4.2: incorporação de um retrocontrole positivo no cálculo do rendimento energético, de acordo com a equação (7), e o cálculo do \dot{Q}_m com base no $\dot{V}O_2$

4.1.4. QUANTIFICAÇÃO DO ERRO DE SIMULAÇÃO

Segundo Sterman (1984; 2000), a reprodução de comportamentos, confrontando os dados medidos com os simulados, é o primeiro passo de validação. Por esse motivo, a estrutura do modelo evoluiu ao longo das sucessivas etapas de calibração, desde a versão inicial, baseada no conhecimento disponível na literatura, até à versão final (Fig. 4.15).

O passo seguinte para validação formal da hipótese consiste em demonstrar que a semelhança entre as séries temporais, obtidas por medição durante o exercício e por simulação, é estatisticamente significativa (e não fruto do acaso). O *software* utilizado para comparação foi o IBM SPSS v.21 e os métodos estatísticos foram baseados no proposto por Sterman (1984), como esquematizado no Anexo IV:

1. Raiz do erro quadrático médio (*Root Mean Square Error, RMSE*) para medir o erro de simulação:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (x_{simul} - x_{medido})^2}$$

2. Decomposição do *MSE* nos componentes propostos por Theil, respetivamente o enviesamento ou discrepância na média (U^M), a discrepância na variância (U^S) e a discrepância na covariância (U^C), com a soma dos três componentes a perfazer a unidade:

$$U^M = \frac{(\overline{x_{simul}} - \overline{x_{medido}})^2}{MSE}$$

$$U^S = \frac{(s_{simul} - s_{medido})^2}{MSE}$$

$$U^C = \frac{2 \cdot (1-r) \cdot s_{simul} \cdot s_{medido}}{MSE} \text{ e } U^M + U^S + U^C = 1$$

em que,

$\overline{x_{simul}}$	– média valores da simulação
$\overline{x_{medido}}$	– média valores medido
MSE	– erro quadrático médio (<i>Mean Square Error</i>)
S	– variância da série temporal
r	– coeficiente de correlação

e em que o coeficiente de determinação é calculado como:

$$r = \frac{1}{n} \sum \frac{(x_{medido} - \overline{x_{medido}}) \cdot (x_{simul} - \overline{x_{simul}})}{s_{medido} \cdot s_{simul}}$$

3. Medida do ajustamento (*goodness of fit*) ou semelhança entre duas séries temporais, que pode assumir valores entre 1 e $-\infty$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (x_{medido} - x_{simul})^2}{S_{medido}}$$

4.2. RESULTADOS

Como descrito na secção 3.1.3, os participantes eram atletas federados do sexo masculino, dez na modalidade de triatlo e 20 na de BTT. Todos realizaram, em laboratório, uma avaliação com exercício de intensidade incremental (*IncST*) situado a nível do mar. Os seus parâmetros individuais (Anexo V) foram introduzidos à vez no modelo e os resultados do comportamento simulado apresentados na secção 4.2.1.

Cada atleta fez ainda uma segunda avaliação em diferentes condições de exercício e altitude: os dez atletas da seleção nacional de triatlo, com idades entre os 16 e 23 anos, realizaram uma prova com intensidade contínua variada (*FartlekST*), também a nível do mar, e os 20 atletas de BTT, de nível regional e nacional, com idades compreendidas entre os 23 e 43 anos, efetuaram uma avaliação com exercício constante, a intensidade moderada, com altitudes simuladas de 1500 m, 3500 m e 3500 m (*HypoxST*). Os resultados do erro de simulação dos 30 participantes, em cada uma das diferentes condições de altitude e de exercício nas avaliações *IncST*, *FartlekST* e *HypoxST* são apresentados na secção 4.2.2.

Na secção 4.2.3, são apresentados outros testes à estrutura e comportamento do modelo.

4.2.1. RESULTADOS DA SIMULAÇÃO DO EXERCÍCIO *IncST*

Resultados das simulações do $\dot{V}O_2$

A concordância entre os valores do $\dot{V}O_2$ simulados e medidos é expressa estatisticamente pela *RMSE* das simulações dos 30 participantes.

No Quadro 4.3 são apresentados os valores da *RMSE* das simulações do $\dot{V}O_2$, efetuadas com base na versão inicial do modelo e com base na versão final do modelo. A calibração do modelo foi apenas realizada com os dados do participante s22, como referido em “Métodos”. A diminuição do erro de simulação tem um valor médio de 0,72 (desvio padrão 0,79), significativo para teste paramétrico de comparação de médias de amostras emparelhadas ($t=5,025$), com $\alpha=0,05$ pelo que as simulações realizadas com a versão final do modelo apresentam maior concordância que as simulações com a versão original.

No conjunto de 29 simulações do $\dot{V}O_2$, a componente predominante de incerteza é relativa à discrepância na covariância (U^C). Na versão final, constata-se a diminuição da componente relacionada com o enviesamento ou discrepância na média (U^M) e diminuição da componente relacionada com a variância (U^S), com aumento da componente relacionada com a covariância (U^C). A diminuição da U^M e U^S , com aumento da U^C , são consideradas por Sterman (1984) como indicadores de melhoria da simulação. O efeito da versão final do modelo sobre os parâmetros de incerteza de Theill são ilustrados nas Fig. 4.16 a 4.19.

Os gráficos que ilustram os valores medidos e simulados do $\dot{V}O_2$ de todos os participantes são apresentados no Anexo VI.

Quadro 4.3 Valores da $RMSE$ do $\dot{V}O_2$, %, nas duas simulações numa prova de esforço incremental ($IncST$). $RMSE$ é a raiz quadrada do erro quadrático médio; $\dot{V}O_2$ é a utilização de oxigénio em $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; DP é o desvio padrão da amostra; n é o número de casos

$\dot{V}O_2$	Avaliação em exercício incremental ($IncST$)	
	Simulação inicial (sujeitos =30)	Simulação final (sujeitos =30)
$RMSE$		
s1		
s2	2,61	2,23
s3	3,74	3,49
s4	5,26	4,38
s5	3,34	3,30
s6	4,10	3,68
s7	3,09	2,43
s8	4,43	3,96
s9	2,85	2,25
s10	2,20	1,71
s21	4,05	3,10
s22	4,96	2,89
s23	4,20	2,82
s24	4,61	2,89
s25	3,62	4,16
s26	5,22	5,39
s27	7,16	4,06
s28	5,79	4,02
s29	7,79	7,45
s30	4,71	4,21
s31	3,74	3,75
s32	5,64	5,74
s33	4,52	4,10
s34	3,62	3,22
s35	4,66	3,02
s36	4,04	3,75
s37	4,19	3,02
s38	3,10	2,94
s39	4,46	3,95
s40	5,05	3,72
Média	4,37	3,64
DP	1,23	1,15
n	29	29

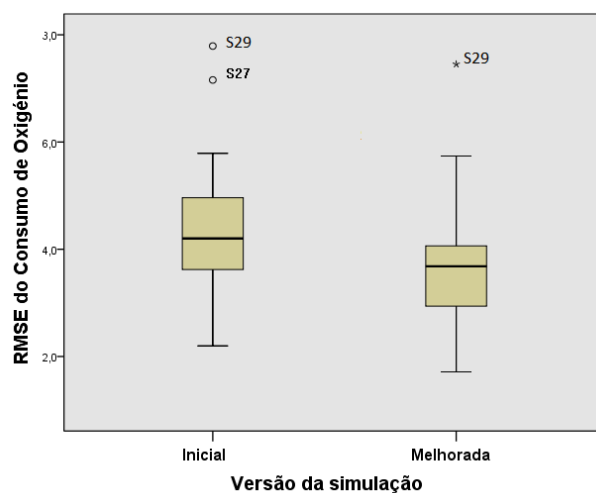


Fig. 4.16 Diagrama de caixa da $RMSE$ da simulação do $\dot{V}O_2$ com a versão inicial e com a versão final do modelo, numa prova de esforço incremental ($IncST$),

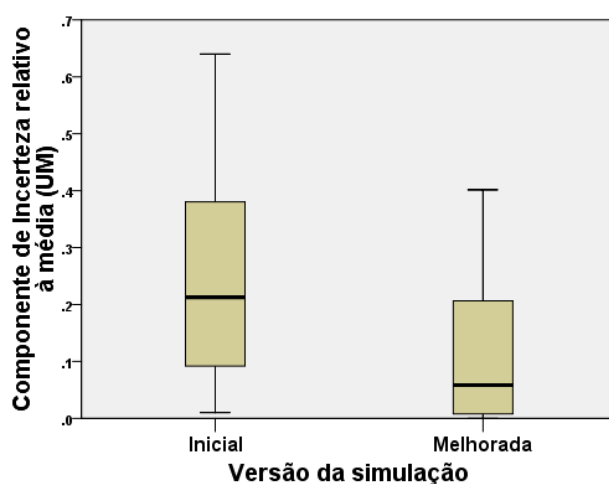


Fig. 4.17 Diagrama de caixa do componente de incerteza do erro de simulação relativo ao viés ou ao desvio para a média do $\dot{V}O_2$, com a versão inicial e com a versão final do modelo, numa $IncST$

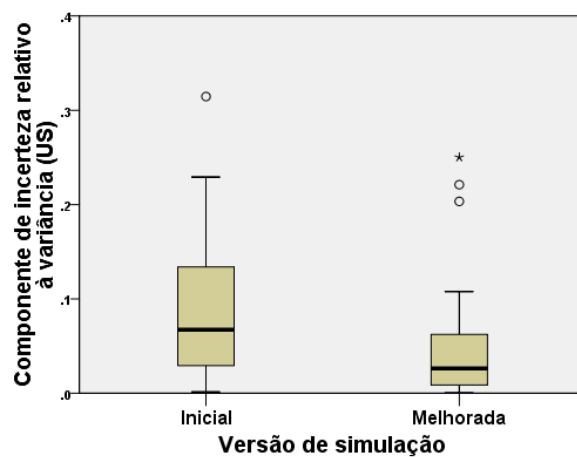


Fig. 4.18 Diagrama de caixa do componente de incerteza do erro de simulação relativo à variância do $\dot{V}O_2$, com a versão inicial e com a versão final do modelo numa prova $IncST$

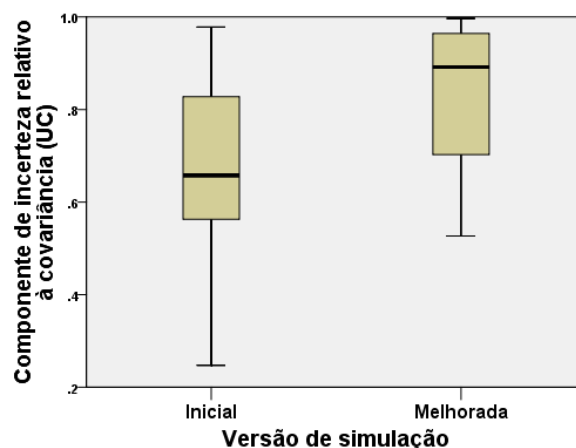


Fig. 4.19 Diagrama de caixa do componente de incerteza do erro de simulação relativo à covariância do $\dot{V}O_2$, com a versão inicial e com a versão final do modelo numa *IncST*

Resultados das simulações da S_tO_2

No Quadro 4.4 são apresentados os valores da *RMSE* das simulações do $\dot{V}O_2$, e S_tO_2 na avaliação *IncST*, efetuadas com o modelo com base na versão final. Os ajustamentos e melhorias no modelo foram apenas realizados sobre os dados do participante s22, como referido em “Métodos”.

O erro de simulação da S_tO_2 é superior ao erro de simulação do $\dot{V}O_2$, com um aumento médio da *RMSE* de 2,9 (desvio padrão 0,56)

Os gráficos que ilustram os valores medidos e simulados do $\dot{V}O_2$, e S_tO_2 de todos os participantes nas avaliações *IncST* são apresentados no Anexo VI.

Quadro 4.4 Valores da $RMSE$ do $\dot{V}O_2$ e do S_tO_2 , nas simulações numa prova de esforço incremental (*IncST*). $RMSE$ é a raiz quadrada do erro quadrático médio; $\dot{V}O_2$ é a utilização de oxigénio em $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; S_tO_2 é a saturação de O_2 no tecido muscular, calculado como $(\text{Hb}O_2)/(\text{HbTotal})$ (%); DP é o desvio padrão da amostra; n é o número de casos

$\dot{V}O_2$ e S_tO_2	Avaliação em exercício incremental (<i>IncST</i>)	
	$\dot{V}O_2$ (sujeitos =30)	S_tO_2 (sujeitos =30)
$RMSE$		
s1		
s2	2,23	7,77
s3	3,49	6,03
s4	4,38	5,85
s5	3,30	5,92
s6	3,68	
s7	2,43	9,90
s8	3,96	4,43
s9	2,25	7,28
s10	1,71	4,36
s21	3,10	3,91
s22	2,89	8,41
s23	2,82	7,20
s24	2,89	7,67
s25	4,16	4,54
s26	5,39	13,54
s27	4,06	8,96
s28	4,02	9,44
s29	7,45	2,31
s30	4,21	8,19
s31	3,75	5,94
s32	5,74	4,22
s33	4,10	8,09
s34	3,22	7,53
s35	3,02	5,49
s36	3,75	2,98
s37	3,02	9,84
s38	2,94	5,59
s39	3,95	4,57
s40	3,72	3,46
Média	3,64	6,55
DP	1,15	2,523
n	29	28

4.2.2. RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE EXERCÍCIO E ALTITUDE

Exemplo de uma avaliação HypoxST com um participante

O comportamento do $\dot{V}O_2$ e da S_tO_2 no exercício constante no domínio de intensidade moderada e altitude simulada crescente (1500 m, 2500 m e 3500 m em períodos de quatro minutos de duração cada) (*HypoxST*) é apresentado na Fig. 4.20, novamente para o caso do participante s22. O protocolo inclui um período de aquecimento de três minutos, com uma intensidade de 75 W, e um período de exercício com 24 minutos de duração a uma intensidade constante de 170 W. No final do exercício, o sistema de administração de gases foi permutado para admissão de ar ambiente e o participante realizou um período de recuperação, sem pedalar, com continuação do registo de parâmetros por mais cinco minutos.

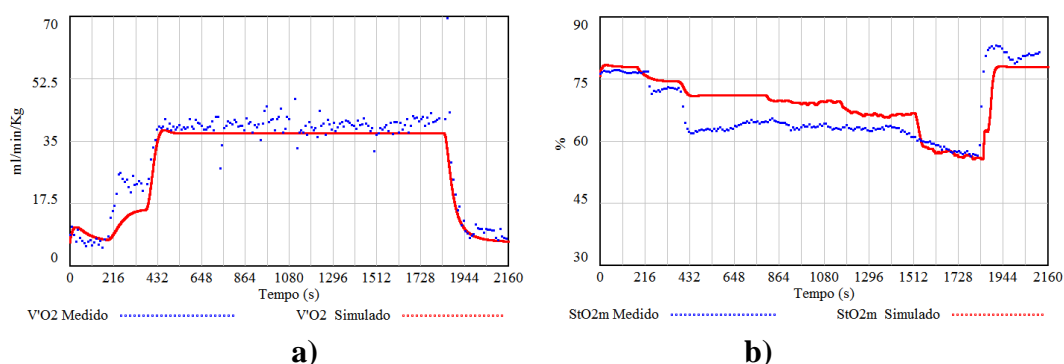


Fig. 4.20 Comportamento experimental versus simulado durante exercício de intensidade constante e altitude crescente de 0 m, 1500 m, 2500 m e 3500 m (*HypoxST*), no caso do participante s22, usando as melhorias propostas $\dot{A}TP_{por Watt} = f(W)$ e $\dot{Q}_m = f(\% \dot{V}O_{2m}) \cdot \dot{V}O_{2m}$, apresentadas nas equações (7) e (9), respetivamente: a) $\dot{V}O_2$; b) S_tO_2

A adequação dos resultados das simulações (*outputs* do modelo) foi avaliada formalmente com os testes de reprodução de comportamento, em que os dados das séries temporais simuladas são comparados, ponto a ponto, com os dados reais recolhidos no laboratório de fisiologia do exercício, em relação às variáveis $\dot{V}O_2$ e S_tO_2 dos atletas.

A simulação do $\dot{V}O_2$ tem um erro com *RMSE* de $4,83 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ e a simulação do S_tO_2 tem um erro com *RMSE* de 5,45 % (Quadro 4.5).

Em ambas as simulações, a componente predominante do erro é relativa à discrepância na covariância (U^C). A componente relacionada com o enviesamento ou discrepância na média (U^M) é mais acentuada na simulação do $\dot{V}O_2$.

Quadro 4.5 Componentes do erro de simulação do $\dot{V}O_2$ e da S_tO_2 na simulação do exercício em altitude. *HypoxST* é o teste de exercício de intensidade constante no domínio de intensidade moderada e altitude incremental; $\dot{V}O_2$ é o consumo de oxigénio por minuto; S_tO_2 é a % de saturação da hemoglobina e mioglobina no músculo; U^M é a componente do erro de simulação relacionada com o enviesamento ou discrepância na média; U^S é a componente do erro de simulação relacionada com a discrepância na variância; U^C é a componente do erro de simulação relacionada com a discrepância na covariância

HypoxST		COMPONENTES DO ERRO DE SIMULAÇÃO		
Versão final (s22)	RMSE	(de acordo com Theil)		
		U^M	U^S	U^C
$\dot{V}O_2$	4,83	31%	1%	68%
S_tO_2	5,45	20%	4%	76%

Resultados das simulações em FartlekST e HypoxST nos restantes participantes

O modelo produz consistentemente valores expectáveis quando aplicado a diferentes indivíduos no exercício em altitude simulada (*HypoxST*) e no exercício contínuo variado a nível do mar (*Fartlek*). Os gráficos que ilustram os valores medidos e simulados do $\dot{V}O_2$, e S_tO_2 de todos os participantes nas avaliações *IncST*, *Fartlek* e *HypoxST* são apresentados no Anexo VI. Os erros de simulação do $\dot{V}O_2$ e S_tO_2 apresentam magnitude semelhante e da mesma ordem de grandeza do erro de medição atribuído ao método laboratorial (Quadro 4.6).

Deste modo, a concordância entre os resultados simulados e os avaliados não se restringe apenas às condições de exercício incremental em que o modelo foi calibrado e melhorado, o que é considerado como um bom resultado no teste de “membro de família” (*family member test*) e suporta a sua aplicação mais generalizada.

Quadro 4.6 Valores da $RMSE$ do $\dot{V}O_2$ e da StO_2 das simulações baseadas na versão final do modelo, nas três condições de exercício e altitude diferentes. $RMSE$ é a raiz quadrada do erro quadrático médio; $\dot{V}O_2$ é a utilização de oxigénio em $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; StO_2 é a saturação da hemoglobina e mioglobina avaliada no músculo com sonda NIRS, expressa em %, sem dimensões; IncST é a prova de esforço com exercício incremental; *FartlekST* é a avaliação em exercício contínuo variado; *HypoxST* é a avaliação com exercício de intensidade moderada e hipóxia incremental (altitudes simuladas de 1500 m, 2500 m e 3500 m); DP é o desvio padrão da amostra; n é o número de casos recolhidos como válidos

Versão final do modelo	<i>IncST</i> (sujeitos=30)	<i>FartlekST</i> (sujeitos =10)	<i>HypoxST</i> (sujeitos =20)			
<i>RMSE</i>						
	$\dot{V}O_2$	StO _{2m}	$\dot{V}O_2$	StO _{2m}	$\dot{V}O_2$	StO _{2m}
s1			6	11		
s2	2,23	7,77	3,32	9,79		
s3	3,49	6,03	4,05	5,56		
s4	4,38	5,85	5,87	10,73		
s5	3,30	5,92	12,18	14,35		
s6	3,68		9,33	4,19		
s7	2,43	9,90	6,99	15,13		
s8	3,96	4,43				
s9	2,25	7,28	7,15	5,64		
s10	1,71	4,36	9,47	5,35		
s21	3,10	3,91			11	5
s22	2,89	8,41			4,83	5,45
s23	2,82	7,20			9,04	9,13
s24	2,89	7,67			6,09	9,07
s25	4,16	4,54			6,01	13,24
s26	5,39	13,54			5,55	13,54
s27	4,06	8,96			4,21	8,75
s28	4,02	9,44			6,25	4,75
s29	7,45	2,31			6,70	5,28
s30	4,21	8,19			5,68	7,47
s31	3,75	5,94			4,00	4,00
s32	5,74	4,22			4,80	4,22
s33	4,10	8,09			6,85	4,99
s34	3,22	7,53			5,96	4,75
s35	3,02	5,49			5,95	10,98
s36	3,75	2,98			5,49	6,50
s37	3,02	9,84			14,00	7,62
s38	2,94	5,59			13,47	
s39	3,95	4,57			4,78	2,55
s40	3,72	3,46			11,01	5,67
Média	3,64	6,55	7,14	9,07	7,12	7,02
DP	1,15	2,523	2,84	4,078	3,002	3,077
n	29	28	9	9	20	19

4.2.3. OUTROS TESTES DE VALIDAÇÃO DO MODELO

Testes à estrutura do modelo

As equações mais relevantes foram verificadas individualmente, variando os parâmetros na amplitude fisiológica. Por exemplo, os níveis de ADP foram calculados para concentrações de PCr em repouso até à sua quase depleção em exercício extremo, em diferentes condições de pH. Os cálculos da concentração dos fosfatos de energia do citosol, da glicólise no estado estacionário, da fosforilação oxidativa no estado estacionário, da saturação de hemoglobina e da saturação de mioglobina e o cálculo da concentração de O_2 nos tecidos e no sangue são apresentados no Anexo I.

O modelo também replica de forma adequada os resultados da simulação publicados por Mader (2003) e Lai *et al.*, (2007) quando alimentado com os dados destes autores, o que significa que a estrutura é consistente.

Testes de sensibilidade do modelo

Os testes de sensibilidade são testes de comportamento preditivo em que se avalia o efeito da variação de um parâmetro sobre o comportamento do sistema. Neste trabalho aplicamos um recurso do programa *Vensim*®, que permite realizar automaticamente centenas de simulações referentes à alteração do parâmetro escolhido, conhecido como sensibilidade à simulação multivariada ou teste de Monte Carlo. Por exemplo, o efeito da variação de $\pm 10\%$ do parâmetro $\dot{V}O_{2max}$ no comportamento do $\dot{V}O_2$ e da concentração do lactato sanguíneo (*Ca Lact*) na *FartlekST* são ilustrados na Fig. 4.21.

A variação de $\pm 10\%$ do $\dot{V}O_{2max}$ resulta numa alteração negligenciável no $\dot{V}O_2$, com coeficiente de variação (CV) de 1,6%. Contudo, tem um efeito significativo na *Ca Lact* (CV de 22,2%), com uma amplitude de variação da *Ca Lact* entre 2,6 e 6,0 mmol /L no segundo período de seis min de exercício, correspondente a domínios de intensidade diferentes.

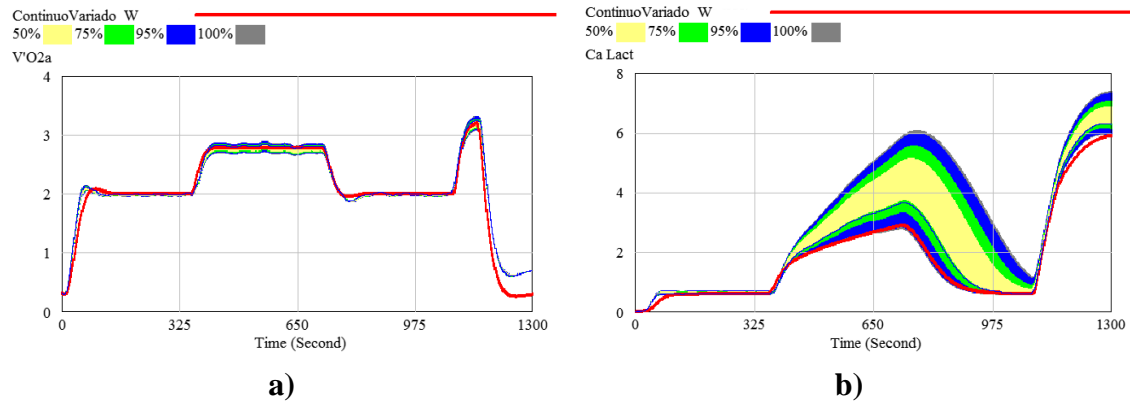


Fig. 4.21 Efeito da alteração do parâmetro inicial $\dot{V}O_{2max}$ no $\dot{V}O_2$ e na $Ca\ Lact$ numa avaliação em exercício contínuo variado (FartlekST): a) comportamento do $\dot{V}O_2$ (L/min^{-1}), b) comportamento do $Ca\ Lact$ ($mmol/L^{-1}$). A simulação foi replicada 200 vezes para cada um dos valores de $\dot{V}O_{2max}$, admitindo uma amostragem com distribuição normal, média de $63\ ml/kg^{-1}$, no intervalo entre 60 e 66. A escala ilustrada em cada gráfico representa a previsão da dispersão dos comportamentos do $\dot{V}O_2$ e da $Ca\ Lact$ face aos valores assumidos pelo $\dot{V}O_{2max}$ nas simulações

O modelo permite explorar o efeito de múltiplos fatores determinantes do rendimento desportivo, como a cinética de O_2 (Reis *et al.*, 2012) e os fatores energéticos propostos por Di Prampero (2003). Na Figura 4.22, são evidenciados alguns desses fatores no diagrama estrutural do modelo.

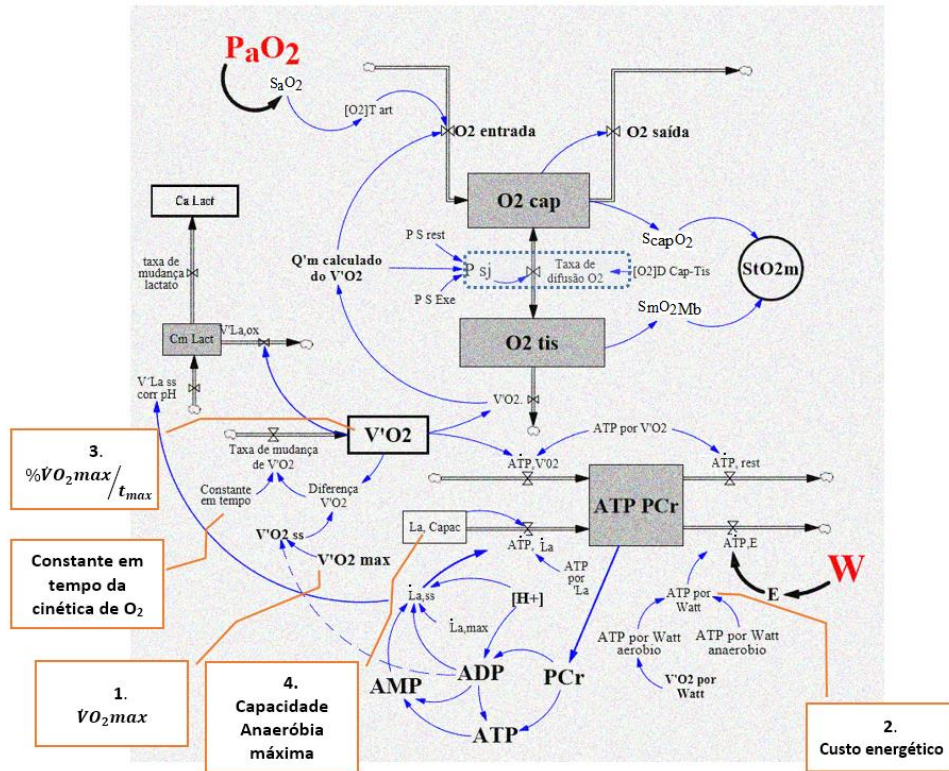


Fig. 4. 22 Fatores energéticos determinantes para estimar o desempenho para as atividades de resistência, de acordo com di Prampero, (2003), representados pelo números 1 a 4 e constante em tempo da cinética de O_2 (Reis *et al.*, 2012) localizadas no diagrama do modelo

5. DISCUSSÃO

Os propósitos deste trabalho de investigação foram: *i)* explicar e prever a resposta fisiológica ao exercício, a nível do mar e em altitude, com recurso a um conjunto de interrelações representadas num modelo matemático de sistemas dinâmicos e *ii)* caracterizar a resposta fisiológica ao exercício no domínio de intensidade moderado em altitude simulada (hipóxia normobárica).

Os resultados indicam que o modelo matemático desenvolvido é adequado para a previsão da resposta fisiológica ao exercício e constitui uma explicação coerente do funcionamento do sistema fisiológico, com base nos mecanismos de regulação energética e de regulação da perfusão muscular, em exercício e em altitude. Os resultados indicam também que, no exercício constante de intensidade moderada, o aumento da altitude condiciona uma resposta fisiológica semelhante à do aumento de intensidade sem variação da altitude, com exceção do $\dot{V}O_2$, que permanece sem alteração significativa.

5.1. RESPOSTAS FISIOLÓGICAS AO EXERCÍCIO

O propósito do estudo fisiológico era identificar o efeito da altitude na resposta ao exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado e verificar se a hipoxémia induzida pelo exercício (*HIE*) condiciona esta resposta.

A intensidade do exercício utilizada nos testes *HypoxST* foi determinada individualmente com base no teste incremental máximo. Este procedimento, já utilizado por Wehrlin *et al.*, (2006), permite a caracterização da resposta fisiológica ao exercício com intensidades comparáveis entre participantes, como preconizado por Hofmann e Tschakert (2011). Esta característica metodológica é determinante e constitui uma vantagem sobre os estudos de Clark *et al.*, (2007), que utilizaram para todos os participantes potências externas impostas idênticas.

Os resultados permitem concluir que, *i)* no exercício de carga constante no domínio de intensidade moderada, a altitude simulada condiciona uma resposta fisiológica com características semelhantes ao aumento da intensidade do exercício, nomeadamente na transição do exercício no domínio de intensidade moderada para o domínio pesado, e que

ii) indivíduos com *HIE*, obtêm valores de S_aO_2 menos baixos no exercício em altitude simulada de 3500 m.

5.1.1. EM ALTITUDE O EXERCÍCIO DE INTENSIDADE MODERADA APRESENTA CARACTERÍSTICAS DO EXERCÍCIO DE INTENSIDADE PESADA

No exercício de intensidade moderada na altitude simulada de 3500 m, os parâmetros da resposta fisiológica $\dot{V}E$, FC , $\dot{V}CO_2$, QR e lactato têm aumentos semelhantes aos verificados no exercício de intensidade moderada ao nível do mar, com exceção do $\dot{V}O_2$, que permanece constante. A S_tO_2 reflete a interação entre a diminuição da S_aO_2 , associada à altitude, com as alterações atribuíveis à regulação da perfusão muscular.

A regulação do $\dot{V}O_2$

O comportamento do $\dot{V}O_2$ medido, com valores praticamente constantes, assegura que a contribuição aeróbia é idêntica nas diferentes altitudes simuladas. A manutenção de um $\dot{V}O_2$ constante em condições de diminuição da S_aO_2 é atribuída ao aumento da $\dot{V}E$, à resposta cardiovascular e à diminuição da P_vO_2 .

Constatam-se aumentos do $\dot{V}O_2$, estatisticamente não significativos, em cada patamar de altitude, que podem ser atribuídos ao custo do trabalho ventilatório, não se excluindo, contudo, um efeito de arrastamento.

A regulação da $\dot{V}E$ e da FC

O aumento da $\dot{V}E$ e da FC com a altitude simulada é uma alteração da resposta fisiológica que também se observa com o aumento de intensidade do exercício.

A regulação da $\dot{V}E$ em exercício contribui para a manutenção da homeostase e reflete os ajustamentos necessários para assegurar o aumento das necessidades em O_2 , eliminar CO_2 e manter o pH . Para a regulação da $\dot{V}E$ em exercício, é evocada a estimulação colateral dos centros respiratórios no tronco cerebral, quando o córtex transmite impulsos aos músculos ativos. No nosso estudo, este fator de estimulação é minimizado porque se utiliza uma potência constante em todos os patamares de altitude. Considera-se, no

entanto, que este protocolo de intensidade constante tem vantagens sobre os protocolos incrementais, porque enfatiza o controlo químico da respiração, embora não se possa excluir o aumento da estimulação dos músculos respiratórios. Desta forma, este protocolo pode contribuir para esclarecer o contributo da componente mecânica ou metabólica da regulação reflexa da $\dot{V}E$ (Vinogradova *et al.*, 2012).

É conhecido que o aumento da concentração do H^+ e K^+ , a alteração da taxa de mudança da P_{CO_2} e H^+ , adenosina, osmolaridade, catecolaminas e temperatura são estímulos do corpo carotídeo que se encontram presentes no exercício (Barstow *et al.*, 1990; Henson *et al.*, 1992; Whipp e Wasserman, 1980; Prabhakar e Peng, 2004; Wasserman, *et al.*, 2005, 2014). No nosso estudo registámos alterações na $\dot{V}CO_2$ e inferimos alterações no equilíbrio hidrogeniónico associadas à alteração da concentração de lactato.

A troca de gases reflete a resposta metabólica

O aumento do quociente respiratório (QR) com a altitude simulada é uma alteração semelhante à observada no aumento de intensidade de exercício a uma altitude constante. No exercício efetuado a nível do mar, a média do QR dos participantes foi 0,92. Os valores da média do QR aumentaram dos 1500 m (0,99) para os 2500 m (1,01) e alcançaram o valor médio de 1,08 nos 3500 m.

O aumento do QR em altitude está relacionado com o aumento do $\dot{V}CO_2$. Não é possível determinar se o aumento do QR está associado à alteração da utilização dos substratos, com aumento do uso da glicose em detrimento do uso de ácidos gordos, se reflete o aumento da formação de lactato, com formação de H^+ e aumento da $\dot{V}CO_2$ por tamponamento, ou se reflete a interação de ambos.

Aceita-se que, independentemente da altitude, a utilização preferencial de substratos dependa da intensidade relativa do exercício, expressa como % do $\dot{V}O_{2max}$ (Brooks e Mercier, 1994). O $\dot{V}O_2$, com valores constantes durante o exercício realizado a diferentes altitudes simuladas revela um comportamento dependente da intensidade do exercício, sem interferência significativa da altitude. Nesta perspetiva, as alterações do QR devem ser atribuídas à alteração da $\dot{V}CO_2$. O concomitante aumento do lactato sanguíneo representa uma diminuição do rendimento energético por Watt com a altitude.

A escolha de um protocolo de intensidade constante é sustentada nos trabalhos de Whipp e Ward (1998), porque a taxa de produção de CO_2 medido numa prova em laboratório ($\dot{V}CO_2$) apenas representa a taxa de produção de CO_2 a nível do músculo ($\dot{Q}CO_2$) em situações de estado estacionário, quando os efeitos do armazenamento no músculo e no compartimento venoso são minimizados.

O lactato sanguíneo exprime a resposta metabólica

O aumento progressivo do valor médio do lactato sanguíneo no exercício de intensidade moderada acompanha o aumento de altitude, de um valor inicial de $2,1 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ($\pm 1,60$) no exercício ao nível do mar para $3,5 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ($\pm 0,37$) a 3500 m. O aumento do lactato é semelhante aos aumentos verificados com exercício realizado a nível do mar na transição do domínio de intensidade moderado para o pesado.

O aumento do lactato e do H^+ pode ser atribuído à incapacidade de reoxidação, numa taxa adequada, do $NADH$ para NAD^+ , com aumento do *ratio* $NADH/NAD^+$. O H^+ é tamponado na célula, no líquido intersticial e no plasma pelo HCO_3^- , com formação de CO_2 , que se adiciona ao $\dot{V}CO_2$ formado na fosforilação oxidativa (Wasserman *et al.*, 2011).

Do ponto de vista energético, o custo de O_2 *por Watt* permanece relativamente constante, mas, em altitude, o rendimento diminui devido à maior contribuição energética não aeróbia.

Antes da realização deste estudo, não era possível antecipar a relação entre a regulação do $\dot{V}O_2$ e o contributo anaeróbio láctico. Seria admissível que, sob efeito da menor disponibilização de oxigénio, se assistisse a uma maior contribuição não aeróbia, com uma diminuição do $\dot{V}O_2$ na proporção do aumento da contribuição energética láctica.

De acordo com os nossos dados experimentais, a resposta aguda à privação de oxigénio em exercício não desencadeia um mecanismo de poupança de oxigénio, mas reflete um aumento da contribuição anaeróbia, com perda de rendimento energético.

Podemos considerar a diminuição da P_tO_2 como o mecanismo comum para explicar o aumento da contribuição anaeróbia, tanto nas transições de intensidade de exercício a uma altitude constante, como ainda nas transições de altitude simulada em exercício de

intensidade constante. Esta hipótese é fundamentada nos estudos sobre a P_tO_2 no músculo e a PO_2 na mitocôndria, efetuados em exercício por Richardson *et al.*, (1995; 2006).

Lador *et al.*, (2013) descrevem um aumento da concentração de lactato no exercício de dez minutos em hipoxia com carga constante de 100 W, que atribuíram às diferenças na cinética do $\dot{V}O_2$, registadas na transição do repouso para o exercício. O nosso estudo, efetuado com carga constante e com transições de altitude simulada (i.e., sem transições repouso-exercício a cada altitude), identifica igualmente o aumento da concentração do lactato no exercício em hipoxia. Por esta razão, o nosso estudo não sustenta a alteração da cinética do $\dot{V}O_2$ como mecanismo responsável, porque o $\dot{V}O_2$ apresenta valores estacionários.

Clark *et al.*, (2007) descrevem para as altitudes simuladas de 200 m, 1200 m, 2200 m e 3200 m o mesmo $\dot{V}O_2$ para idênticas potências externas submáximas, com aumentos da $\dot{V}CO_2$. Os nossos dados são concordantes, mas as intensidades aplicadas foram individualizadas com base na tolerância ao esforço de cada participante, o que garante que no primeiro patamar a intensidade seja no domínio moderado. Estes autores descreveram uma diminuição do rendimento com a altitude, baseados no valor do QR para estimar a energia despendida.

NIRS mede o conteúdo tecidual de O_2 , mas a avaliação da perfusão muscular é indireta

O padrão observado nos sucessivos patamares de altitude simulada, com aumento inicial da S_tO_2 do nível do mar para os 1500 m, decaimento nos 2500 m e decaimento mais acentuado nos 3500 m é, também, semelhante ao padrão descrito no exercício incremental realizado a nível do mar (Belardinelli *et al.*, 1995; Grassi *et al.*, 1999; Rissanen *et al.*, 2012).

Os estudos publicados sobre o efeito da altitude sobre a resposta fisiológica da S_tO_2 durante o exercício, efetuados com recurso ao método *NIRS*, foram efetuados em ocasiões diferentes para cada altitude, tanto nos protocolos incrementais (Heubert *et al.*, 2005; Wehrlin *et al.*, 2006), como nos protocolos de carga constante (Lai *et al.*, 2009). Nos estudos de carga constante, é necessário incluir a descrição do comportamento da S_tO_2 relativo à transição de repouso para o exercício para, depois, se proceder à comparação das respostas em estado estacionário (Lai *et al.*, 2009).

O nosso estudo apresenta a vantagem de ter suprimido as transições repouso-exercício em altitude, o que facilita a identificação do efeito da mudança de altitude simulada. No final dos seis minutos dos patamares de “nível do mar” e 1500 m, os participantes estão em estado estacionário e, desta forma, a cada nova altitude, foram registados os efeitos sistémicos, progressivos, da alteração abrupta da P_lO_2 . A transição 2500 m para 3500 m deve ser analisada com reservas, porque os seis minutos de duração não foram suficientes para que todos os parâmetros controlados apresentassem comportamento estacionário, como se constatou para a FC na maior parte dos participantes.

O nosso estudo é útil para a compreensão dos fenómenos que ocorrem com as transições bruscas de P_lO_2 , como é comum na utilização das salas de treino em altitude simulada. Como o estudo não foi desenhado para permitir, para cada altitude, o estabelecimento dos diferentes estados de equilíbrio em repouso, é necessário acautelar extrapolações para o efeito da altitude natural na resposta ao exercício.

O comportamento da saturação de oxigénio no músculo (S_tO_2) representa o balanço entre o aporte arterial e o retorno venoso de oxigénio no músculo ativo, quando o $\dot{V}O_2$ está estacionário, como aconteceu no nosso estudo. Por esta razão, esta investigação contribui para o debate da regulação de fluxo durante o exercício.

Wasserman (1994) indicou o rácio do débito muscular com o consumo de O_2 ($\dot{Q}_m/\dot{V}O_2$) como determinante para o comportamento metabólico em exercício, porque esta relação condiciona a PO_2 mitocondrial (P_mO_2) e a conversão do piruvato em lactato ocorre sempre que a P_mO_2 for inferior à pressão crítica. Para o autor, a diminuição do oxigénio muscular no exercício intenso reflete incapacidade de aumentar a perfusão muscular, mas esta afirmação só é verdadeira para condições de P_aO_2 constante. No nosso estudo, constatamos a diminuição da S_tO_2 em relação à altitude simulada e mesmo diminuição da P_aO_2 em condições de exercício em normoxia, o que revela a complexidade do sistema em estudo.

Admite-se que a contração muscular intensa possa condicionar a perfusão, ficando esta dependente dos períodos de relaxamento. No entanto, na nossa investigação, o ritmo de pedalar e a potência despendida permanecem constantes e o $\dot{V}O_2$ permanece idêntico, mas constata-se diminuição da S_tO_2 (e da $HbTotal$) tal como na resposta ao aumento de intensidade do exercício. Desta forma, o padrão de resposta do fluxo não pode ser

explicado pela alteração da intensidade do esforço ou pelo constrangimento mecânico à perfusão, pelo que pode ser evocada a alteração da PO_2 .

O nosso estudo não permite avaliar a perfusão muscular, embora a literatura seja consistente a considerar que, no exercício submáximo em hipoxia moderada, a perfusão muscular tende a aumentar até atingir um estado estacionário de oxigenação muscular (Rupp *et al.*, 2013; Subudhi *et al.*, 2007; Vogiatzis *et al.*, 2011). Não estamos de acordo com Rupp *et al.*, (2013), que consideram que a $HbTotal$ é um indicador da perfusão muscular, embora a tenham corretamente reconhecido como o reflexo das alterações de volume muscular, porque a $HbTotal$ representa uma concentração, resultante do valor inicial e da diferença entre a entrada e saída de $HbTotal$ no volume de músculo em estudo.

O comportamento observado dos parâmetros do *NIRS*, em condição de exercício de intensidade constante e altitude simulada, realça a complexidade da interpretação fisiológica de cada parâmetro de forma isolada. É boa prática descrever pelo menos o comportamento de S_tO_2 e da $HbTotal$ (Ferrari *et al.*, 2011). O modelo em sistemas dinâmicos foi útil para relacionar simultaneamente a S_pO_2 , a duração e intensidade de exercício, a contribuição aeróbia e anaeróbia para a refosforilação do ATP, em conjunto com os sinais recolhidos da HHb e HbO_2 com os dados calculados da $HbTotal$ e S_tO_2 (Stefanovska, 2009). No nosso estudo fica claro que o aumento da HHb não indica apenas alterações devidas ao aumento do $\dot{V}O_2$ mas reflete igualmente as alterações da saturação da hemoglobina, associadas ao efeito da altitude ou à hipoxemia induzida pelo exercício.

Perceção subjetiva de esforço

As pontuações médias na escala de perceção de esforço evoluíram no teste de altitude incremental de forma semelhante à descrita para o incremento de intensidade de exercício (Borg, 2000). Desta forma, as avaliações subjetivas apresentaram-se dissociadas do $\dot{V}O_2$ e a maioria dos participantes descreveu o exercício com pontuações correspondentes às do exercício no domínio de intensidade pesado. Dois dos participantes descreveram que o protocolo que lhes fora apresentado não foi respeitado, porque consideraram ter sentido um real aumento da intensidade, embora esta tenha permanecido constante, o que sugere que a perceção de esforço possa não depender tanto da potência despendida como suposto.

Fundamentação Técnico-Científica

A avaliação da interação Exercício-Hipoxia foi realizada com o fator intensidade de exercício reduzido a um só nível (moderado), determinado de forma individualizada, de acordo com as recomendações das *European Heart Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, *American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* e *Canadian Association of Cardiac Rehabilitation* (Mezzani *et al.*, 2012). Desta forma, a resposta esperada em normoxia presume o estado estacionário. Para o segundo fator em estudo, os três níveis de altitude são categorizados como “baixa altitude”, o que permite assegurar uma margem razoável de segurança clínica.

A segurança clínica do procedimento em hipoxia é reforçada pela avaliação da tolerância ao esforço na avaliação funcional cardiorespiratória, pela intensidade escolhida e pelo consenso sobre risco reduzido no exercício moderado nas altitudes de teste (Bartsch *et al.*, 2008). Além disso, os patamares de exercício em altitude apresentam-se de forma crescente e a monitorização da resposta permite interrupção por critério de segurança.

A avaliação hipóxica aplicada neste estudo pode vir a ser adotada como protocolo do nosso laboratório para medir a Resposta Ventilatória à Hipoxia em poiquilocápica e calcular o rendimento e o $\dot{V}O_2$ por Watt em hipoxia. O teste em hipoxia apresenta fragilidades como o efeito de arrastamento (*carry-over*) e a complexidade do sistema de administração de gases.

5.1.1. A HIPOXEMIA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO ALTERA A RESPOSTA FISIOLÓGICA EM ALTITUDE?

O estudo pretendia igualmente identificar o efeito do “pré-condicionamento” hipoxémico na resposta fisiológica em altitude. Baseado numa incidência esperada de dez a 20% de casos de hipoxemia induzida pelo exercício (*HIE*), pretendia-se descrever o efeito da condição *HIE* na resposta fisiológica durante a avaliação do exercício de intensidade constante no domínio moderado e de altitude incremental.

O grupo de participantes com critérios de hipoxemia induzida pelo exercício (*HIE*) no teste incremental em normoxia, teve, em média, valores menos baixos de S_aO_2 na altitude simulada de 3500 m.

Na prova de altitude simulada, a expectativa inicial era a de obter valores idênticos de S_aO_2 , ou uma maior diminuição da S_aO_2 nos participantes com *HIE* na avaliação máxima incremental em normoxia, com base num hipotético agravamento das limitações da difusão (Dempsey *et al.*, 1984).

Para explicar o comportamento observado, pode ser evocada uma alteração da resposta hipóxica por efeito de pré-condicionamento. É possível admitir que os atletas com *HIE* reproduzam a condição de hipoxemia nas múltiplas situações de treino intenso. Lusina *et al.*, (2006) haviam descrito aumento da atividade simpática e da quimio-sensibilidade na exposição intermitente à hipoxia (1 hora por dia, durante dez dias), e Prabhakar *et al.*, (2005) atribuem ao corpo carotídeo a capacidade funcional de facilitação de longo termo no sistema nervoso autónomo, como representação da plasticidade respiratória (Cooke e Bliss, 2006). Desta forma, o estímulo hipóxico pode constituir uma agressão recorrente nos participantes com *HIE* e condicionar a alteração da resposta baseada num mecanismo de memória.

Este estudo confirma a suscetibilidade individual nos diferentes níveis da cascata de O_2 , perante alterações da $P_I O_2$, referida por Richardson *et al.*, (2006), em que 50% da variabilidade da $P_m O_2$ é atribuída à resposta ventilatória à hipoxia (*RVH*). Desta forma, a *RVH* condiciona a disponibilização de oxigénio no tecido muscular e desempenha um importante papel na manutenção da homeostase do oxigénio.

5.2. MODELAÇÃO EM SISTEMAS DINÂMICOS

5.2.1. O MODELO PREVÊ A RESPOSTA FISIOLÓGICA A DIFERENTES CONDIÇÕES DE EXERCÍCIO E ALTITUDE

Embora desenhado e calibrado com dados de exercício incremental, o modelo, foi capaz de prever a resposta fisiológica apenas com base na introdução das alterações das perturbações externas altitude e potência imposta, sem precisar que sejam introduzidos ajustamentos ou novos parâmetros individuais. De facto, verificámos que o modelo produz consistentemente valores expectáveis quando aplicado a nove indivíduos diferentes no exercício contínuo variado a nível do mar (*FartlekST*) e a 20 indivíduos diferentes no exercício de intensidade constante em altitude simulada (*HypoxST*). A concordância entre os resultados simulados e os avaliados não se restringe, portanto, às condições de exercício incremental em que o modelo foi desenvolvido.

O modelo é adequado para simular a resposta fisiológica em diferentes condições de exercício ao nível do mar e em altitude simulada, porque os erros de simulação do $\dot{V}O_2$ são da mesma ordem de grandeza do erro de medição de $\pm 200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ atribuído ao método laboratorial (Lamarra *et al.*, 1987; Rossiter *et al.*, 2000).

O modelo apresentou robustez face às alterações de condição do exercício e sensibilidade face à alteração do parâmetro individual escolhido, que é considerado por di Prampero (2003) e Jones e Burnley (2009) como fator determinante do desempenho dos esforços de resistência.

O modelo apresenta um desempenho consistente, reproduzindo o comportamento da resposta fisiológica ao esforço e à altitude de forma adequada, para o propósito requerido. Vários autores sublinham que o desempenho consistente é uma propriedade essencial de qualquer modelo, tanto na área da modelação em sistemas dinâmicos (Stermann, 1984), como na área da fisiologia (Whipp e Ward, 1981; Lamarra, 1990).

5.2.2. O MODELO EXPLICA A RESPOSTA FISIOLÓGICA AO EXERCÍCIO INCREMENTAL

Para explicar o comportamento do músculo com um modelo matemático foi necessário identificar as interações das variáveis de interesse, a relação com as perturbações externas ao sistema (neste caso, o trabalho mecânico e a altitude) e os mecanismos de controlo pertinentes.

A explicação é aceitável se forem cumpridos os requisitos de estrutura e comportamento do modelo. A estrutura do modelo respeita os princípios fundamentais da física e da química em relação à conservação da massa e da energia, identifica corretamente os compartimentos e fluxos e assegura a dimensão das grandezas que nele figuram. A aceitação do comportamento do modelo requer a sua validação formal, comparando os valores simulados com os valores medidos.

Deste modo, a discussão sobre a validade explicativa do modelo em relação ao exercício incremental foca-se na análise do erro de simulação das variáveis $\dot{V}O_2$, *Concentração de Lactato sanguíneo* e S_tO_2 em exercício incremental, e, complementarmente, na apresentação das razões para validar o modelo com base na sua estrutura.

Simulação $\dot{V}O_2$

Perspetiva métrica do erro de simulação

O erro de simulação do $\dot{V}O_2$, quantificado pela raiz quadrada do erro quadrático médio (*RMSE*), diminuiu entre a versão inicial da simulação ($30,11 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) e a versão final ($17,76 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$). A diminuição do erro de simulação evidencia a melhoria do desempenho do modelo nas sucessivas versões.

O erro de simulação é inferior à incerteza combinada de 5%, referida por Jones e Poole, (2005) para a avaliações do $\dot{V}O_2$ no mesmo sujeito, efetuadas com o mesmo equipamento.

O efeito da melhoria do modelo, efetuada com os dados do participante s22 foi testado relativamente aos restantes participantes. A melhoria do desempenho do modelo na simulação do $\dot{V}O_2$, entre a versão inicial e a versão final, foi observada em 27 dos 29

participantes. Assim, as simulações do $\dot{V}O_2$ nas provas incrementais dos 29 participantes apresentaram uma melhoria média de $0,73 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$.

O critério complementar da adequação da simulação é baseado nos componentes de incerteza associados ao erro quadrático médio (*MSE*) propostos por Theil (Stermán, 1984): o enviesamento ou discrepância na média (U^M), a discrepância na variância (U^S) e a discrepância na covariância (U^C).

No conjunto das 29 simulações do $\dot{V}O_2$ em provas incrementais, a componente de incerteza predominante é a relativa à discrepância na covariância (U^C) e, entre as versões iniciais e as versões finais, constata-se a diminuição dos valores médios da U^M e da U^S , o que confirma a adequação da correção proposta.. A diminuição da U^M e U^S , com aumento da U^C , são consideradas por Stermán (1984) como indicadores de melhoria da simulação.

Caso a ordem de grandeza dos valores da *RMSE* fosse idêntica, seria considerada como simulação mais adequada a simulação com valores de U^M e U^S baixos (obrigatoriamente associados a valores do componente do erro de simulação relacionado com discrepância na covariância (U^C) próximos da unidade). Stermán (1984) salienta que este critério de valorização dos componentes do erro é aplicado a simulações que valorizem a precisão em relação ao enviesamento (U^M). Segundo este autor, nos modelos que procurem captar fenómenos cíclicos, a componente U^C não deve ser muito elevada. No nosso caso, os fenómenos cíclicos da resposta fisiológica podem estar artificialmente atenuados pela decisão de usar valores experimentais que são médias de períodos de dez ou 15 segundos.

A aplicação da métrica *RMSE* associada aos componentes do erro apresenta a vantagem de englobar todos os valores da série temporal. No entanto, não pode dispensar a apreciação qualitativa na comparação das diferentes simulações, em que se identifica um erro de simulação, crescente, no terço final das avaliações incrementais.

A melhoria da relação das variáveis endógenas corrige o erro de simulação

A correção do erro de simulação do $\dot{V}O_2$ foi obtida pela identificação de um mecanismo de retrocontrolo que envolve apenas as variáveis endógenas do modelo. Esta abordagem constitui uma boa prática na modelação em sistemas dinâmicos, em que a explicação do comportamento do $\dot{V}O_2$ e das variáveis associadas ao balanço energético de ATP-PCr pode ser efetuada pela melhoria na estrutura do modelo.

A explicação é baseada nos princípios da física

A correção do modelo tomou em consideração a contribuição do sistema aeróbio e anaeróbio para a refosforilação do ATP. O cálculo do “custo energético” por Watt deixou de ter apenas em conta com a contribuição aeróbia e passou a considerar toda a energia química envolvida na produção de trabalho mecânico, pelo que a interpretação da resposta fisiológica ao exercício e à hipoxia é, neste aspeto, coerente com os princípios da termodinâmica.

A não linearidade é captada por um retro-controlo positivo

O fenómeno não linear da contribuição anaeróbia para o balanço energético celular em exercício, observado em laboratório, é incorporado na estrutura do modelo na equação (1). A correção de fazer contribuir os processos aeróbios e anaeróbios para o cálculo do rendimento, através de um retrocontrolo positivo, permite evidenciar a dependência não linear do consumo de ATP em relação à intensidade do exercício.

No exercício constante no domínio de intensidade pesado, Whipp and Wasserman (1972) descrevem um aumento no $\dot{V}O_2$ entre o terceiro e sexto minuto, o que implica a identificação de valores crescentes no custo de O_2 por Watt nesta condição de exercício. No entanto, são Hansen *et al.*, (1988) que desafiam claramente o conceito de “custo fixo do trabalho externo durante o exercício” e consideraram a relação linear observada entre o $\dot{V}O_2$ e a intensidade do exercício incremental como fortuita. Zoladz *et al.*, (1995) consideraram que os acréscimos no $\dot{V}O_2$ dependiam da intensidade do exercício e propuseram a existência de uma relação não linear nas diferentes fases do exercício incremental, embora não explicitem os cálculos.

Acima do domínio de intensidade moderada, estimar a eficiência energética com base apenas na relação $\dot{V}O_2/W$ comporta dificuldades (Hansen *et al.*, 1988; Rossiter 2011). Estas dificuldades devem-se à contribuição que não pode ser negligenciada dos processos energéticos anaeróbios para as necessidades totais de ATP. Por esta razão, propomos uma definição operacional mais restrita do conceito de $\dot{V}O_{2_{por Watt}}$ como “o valor do $\dot{V}O_2$ por W realizado no domínio de intensidade moderada”, aplicável apenas quando o sistema aeróbio é responsável, quase na sua totalidade, pela energia necessária para a síntese do ATP e a contribuição do sistema anaeróbio é negligenciável. Além disso, é necessário

assegurar que o sistema avaliado esteja em estado estacionário, pelo que o $\dot{V}O_{2\text{por Watt}}$ só pode ser calculado com precisão nos protocolos de avaliação com carga constante.

Outra contribuição significativa do modelo é o mecanismo de controlo para incorporar as alterações de eficiência associadas à intensidade do exercício (Equações (6) e (7)) com o respetivo cálculo da eficiência energética durante a simulação, equação (8)). Tendo em conta que o exercício é função do tempo, $E=f(t)$, o custo de ATP por Watt (também designado como “ganho”) é descrito como a função empírica $\dot{A}TP_{\text{por Watt}(t)}=f(E)$, obtida a partir da simulação da discrepância de ATP aeróbio.

Os resultados das simulações demonstram que a eficiência energética durante o exercício está dependente da intensidade do exercício, de forma não linear, e que a eficiência pode ser calculada, como proposto neste modelo, com razoável confiança.

Springer *et al.*, (1991) e Rossiter (2011) referiram-se à dependência da intensidade do exercício como a característica não linear mais notável da cinética das trocas de gases.

A estimativa da eficiência nas diversas condições de exercício, efetuada com recurso ao modelo, tem interesse para a compreensão do comportamento do $\dot{V}O_2$ na fase após exercício (*off-kinetics*) e poderá ajudar a esclarecer as considerações aparentemente contraditórias sobre a simetria do comportamento *on-kinetics* e *off-kinetics* (e.g. Poole *et al.*, (1991) vs. Özyener *et al.*, (2003)). Além desta, o modelo incorpora a não linearidade da relação entre a PaO_2 e $[O_2]_{art}$ (SpO_2) expressa pela curva de dissociação da hemoglobina.

O fenómeno da “fadiga” ou diminuição do rendimento

Admitir que as necessidades de ATP são realimentadas por um retrocontrolo positivo, presente nas intensidades de exercício superiores à moderada, tem interesse para a compreensão do processo de fadiga muscular.

Mader (2003) considerou um valor de $\dot{V}O_{2\text{por Watt}}$ fixo, assumindo uma eficiência constante, mas representou a fadiga como uma diminuição do desempenho, por via da redução da produção de trabalho para o mesmo dispêndio de ATP.

Na nossa proposta, a diminuição do desempenho é representada através do aumento do dispêndio energético, para a mesma produção de trabalho.

Esta proposta é conciliável com a de Mader (2003), porque ambas consideram uma diminuição da eficiência energética nas intensidades de exercício superiores à moderada. A abordagem de Mader tem a vantagem de se aproximar mais do comportamento no terreno, em condições de esforço muito intenso, com a observável diminuição do desempenho associada à percepção de fadiga. O modelo proposto tem a vantagem teórica de permitir calcular as alterações de eficiência durante o exercício e ser mais consistente no conceito termodinâmico de rendimento, pelo que agora é um modelo mais apropriado para as avaliações em laboratório em que a potência é imposta pelos ergómetros. No entanto, este modelo pode igualmente prever o comportamento das variáveis endógenas em resposta a *inputs* variáveis como ocorre em situações de terreno.

Desta forma, o modelo permite explorar a relação entre a intensidade e a tolerância ao exercício e, como simula de forma adequada as múltiplas transições de intensidade de exercício, como ficou provado no *Fartlek*, e também simula os períodos de retorno à calma após o exercício, é uma ferramenta para melhorar a prescrição do exercício.

Especificidade

O desempenho do modelo permanece adequado quando aplicado a outros sujeitos, apesar de o desenvolvimento do modelo e dos procedimentos de calibração terem sido efetuados com os dados provenientes de apenas um dos atletas avaliados na condição específica de exercício incremental.

A amplitude do erro das simulações com os outros sujeitos foi similar. Este facto é fundamental e confirma a validade do modelo, que produz simulações individualizadas baseadas numa estrutura coerente que incorpora parâmetros individuais relevantes. De facto, o $\dot{V}O_{2max}$, a constante em tempo da cinética de O_2 ($O_{2k\tau}$) e o “custo de O_2 por Watt” ($\dot{V}O_{2por Watt}$) são parâmetros fisiológicos considerados por di Prampero (2003) e Jones e Burnley (2009) como determinantes individuais no desempenho de atividades de predomínio aeróbio e são introduzidos no modelo para cada participante, com base nos dados da sua prévia avaliação laboratorial.

A sensibilidade em relação aos parâmetros individuais é um dos pontos fortes do modelo e sustenta a aplicabilidade do modelo noutros indivíduos, nomeadamente sedentários ou mesmo portadores de doenças crónicas.

Variáveis relacionadas com a simulação $\dot{V}O_2$

A simulação do $\dot{V}O_2$ integra no mesmo sistema de equações o mecanismo de controlo do ATP-PCr, o mecanismo de controlo do próprio $\dot{V}O_2$ e as relações fenomenológicas anteriormente apresentadas. Desta forma, a validação da simulação do $\dot{V}O_2$ através da comparação direta com os dados observados pode estender-se, teoricamente, à validação do modelo para simular os comportamentos do ATP, do PCr e das variáveis representadas nestas relações.

Simulação do lactato sanguíneo

A simulação do lactato sanguíneo é importante para confrontar o desempenho do modelo com os dados laboratoriais. Este modelo incorpora as propostas de Mader (2003), contempla os processos de difusão do lactato entre compartimentos e inclui a taxa de metabolização do lactato como função do valor de $\dot{V}O_2$. A simulação do lactato sanguíneo apresentou um desempenho adequado em relação ao comportamento do lactato no exercício realizado ao nível do mar.

A simulação com o modelo permite testar a relação entre PO_2 no miócito e a contribuição anaeróbia láctica referida por Wasserman (1994), em que a diminuição da relação $\dot{Q}_m/\dot{V}O_2$ condiciona uma PO_2 abaixo do valor crítico, com limitação da capacidade em reoxidar $NADH$ para NAD a uma taxa adequada, com conversão de piruvato em lactato. Desta forma, são exploradas as condições em que se estime PO_2 abaixo do valor crítico e confrontadas com os dados laboratoriais que indiquem a mudança do domínio de intensidade moderado para o pesado. Assim, o modelo é um contributo para a compreensão dos mecanismos de regulação energética subjacentes com potencial como ferramenta de apoio à prescrição do exercício.

Para Richardson et al., (2006), a P_mO_2 atinge um valor mínimo a intensidade de 50% do $\dot{V}O_{2max}$ e comporta-se em planalto a intensidades superiores, baseado na determinação da PO_2 mitocondrial em exercício por ressonância magnética. Molé et al., (1999), por seu lado, descrevem a diminuição da P_mO_2 como proporcional à intensidade do exercício.

Contudo, o comportamento simulado da P_mO_2 é diferente do descrito por estes autores. Contrariamente a Richardson *et al.*, (2006), o modelo prevê decréscimos da P_tO_2 , além dos 50% do $\dot{V}O_{2max}$ e, contrariamente a Molé *et al.*, (1999), prevê que estes decréscimos sejam não proporcionais à intensidade do exercício. De facto, na simulação, a P_tO_2 apresenta um rápido decaimento no início do exercício, como o que se observa com os registos S_tO_2 da sonda *NIRS*, apresenta um decaimento proporcional no domínio de intensidade moderado e atenua o decaimento no domínio pesado e severo.

A relação entre a PO_2 e o lactato sanguíneo tem sido abordada por diversos autores, na expectativa de substituir a determinação do lactato pelo registo eletrofisiológico contínuo da S_tO_2 com *NIRS* miniaturizado e sem fios (Belardinelli *et al.*, 1995; Bellotti *et al.*, 2013; Grassi, 1999). O modelo desenvolvido no nosso trabalho tem o potencial de ser aplicado nestes projetos de investigação e desenvolvimento.

A relação entre a PO_2 e a alteração metabólica é igualmente referida por Flueck (2009) que recorda o papel desempenhado pela PO_2 na estabilização do *HIF-1alfa* no músculo e que, tal como Wasserman (1994) também indica a interação entre o exercício e a disponibilização de O_2 na perfusão muscular, mas com referência expressa ao caso particular de exercício em hipoxia.

Simulação da saturação tecidual de oxigénio (StO_2)

A precisão da simulação da variável S_tO_2 aumentou nas diferentes simulações, o que é comprovado pela correspondente diminuição da *RMSE*, de 1371,6% na versão inicial, para 8,01% na versão intermédia e 6,24% na versão final.

A componente predominante da incerteza do erro nas simulações intermédia e final é relativa à covariância (U^C), o que reforça a validação da simulação da S_tO_2 e o cálculo do \dot{Q}_m com base no $\dot{V}O_2$.

À semelhança do $\dot{V}O_2$, a correção do erro de simulação do S_tO_2 é obtida pela identificação de um mecanismo de retrocontrolo que envolve apenas as variáveis endógenas do modelo.

Neste modelo, considerou-se que a simulação do \dot{Q}_m provém da relação fenomenológica com o $\dot{V}O_2$, contrariamente à proposta de Lai *et al.*, (2007), em que a simulação do \dot{Q}_m é função da potência despendida. Esta abordagem suporta a convicção que a estrutura do

modelo explica o comportamento do S_tO_2 e das variáveis associadas ao balanço de O_2 no músculo.

O modelo simula o \dot{Q}_m necessário para suprir as necessidades da utilização de oxigénio com um discreto “excesso” de perfusão no exercício no domínio de intensidade moderado e uma carência de perfusão no exercício de maior intensidade. Estas alterações subtis do débito muscular são obtidas no modelo pela aplicação de uma função de correção do valor do \dot{Q}_m . Desta forma, é criada uma relação suplementar do \dot{Q}_m com a intensidade do exercício.

A dependência do \dot{Q}_m da intensidade do exercício está de acordo com o conceito de “valor crítico da PO_2 capilar” (Wasserman, 1994). Aplicando o mecanismo de controlo do O_2 tis (Eq. 2), é possível antecipar o efeito de baixos valores de P_tO_2 na regulação do \dot{Q}_m e explicar como rácios baixos de $(dO_{2\text{entrada}}/dt)/\dot{V}O_2$ podem ser um fator limitante da contribuição energética aeróbia e desencadear aumentos de contribuição anaeróbia e produção de lactato. Ambos os mecanismos de regulação fisiológica são importantes para compreender as alterações metabólicas em altitude. Deste modo, a determinação da S_tO_2 efetuada com equipamentos *NIRS* apresenta um interesse acrescido para explorar o comportamento metabólico do músculo em exercício, quanto à contribuição aeróbia e anaeróbia.

A simulação efetuada com os dados de Lai *et al.*, (2007) constitui um caso especial que merece ser detalhado. A aplicação ao modelo dos parâmetros e dados originais destes autores reproduz os seus resultados, mas não se adequa às simulações com os parâmetros de outros sujeitos. Este facto é explicado como uma restrição ao modelo proposto em 2007 por Lai e colaboradores e constitui um teste à estrutura do nosso modelo, confirmando que a proposta de melhoria da determinação do \dot{Q}_m com base no $\dot{V}O_2$ é abrangente.

Podemos, portanto, concluir que a resposta fisiológica ao exercício incremental e na fase de recuperação, pode ser explicada com base num conjunto de inter-relações expressas pelo modelo de sistemas dinâmicos.

5.2.3. PONTOS FORTES DO MODELO

Conteúdo de O_2

A simulação do comportamento do conteúdo de O_2 no músculo pode ser considerado o aspecto mais relevante do modelo. O conteúdo de O_2 no músculo, tanto no compartimento vascular como no compartimento intersticial do músculo, permite testar a interpretação de Wasserman (1994), sobre a contribuição anaeróbia láctica para valores de PO_2 inferiores ao limiar crítico.

O conteúdo de O_2 representa o balanço entre a entrada de O_2 no lado arterial, a utilização de O_2 pelas células e o retorno de O_2 no lado venoso, como representado na equação (3) e que está intimamente relacionado com os mecanismos de controlo metabólico da produção de ATP (equação (2)) e de controlo do consumo de O_2 (equação (1)).

Simplicidade

A interpretação dos dados experimentais de um sistema fisiológico é difícil e a sua modelação matemática não é trivial, porque é necessário ter em consideração diferentes escalas espaciais e temporais, com ciclos de realimentação (Qu *et al.*, 2011). No entanto, os modelos, com as suas estruturas simplificadas, permitem representar os comportamentos mesmo com lacunas de dados.

No caso do nosso modelo, os dados de utilização de oxigénio com o exercício, atribuída essencialmente ao aumento da atividade mitocondrial dos músculos ativos, são substituídos por dados obtidos na escala do organismo através da medição do $\dot{V}O_2$ nos gases expirados. Esta abordagem simplificada não compromete o resultado da previsão, mas limita a precisão da explicação fisiológica, ao assumir os fenómenos da respiração celular no músculo ativo como representáveis pelos balanços medidos na ventilação.

Representação da complexidade dos sistemas fisiológicos

Alguns autores consideram que o estudo da relação entre variáveis de um sistema fisiológico, com interações mútuas, mecanismo de retrocontrolo e a sua inerente

complexidade, restringem a aplicabilidade de algumas abordagens tradicionais. Para An *et al.*, (2008), “*o paradigma reducionista da análise científica tradicional pode não ser suficiente para descrever o comportamento complexo dos sistemas biológicos*” devido às restrições metodológicas colocadas ao uso de uma abordagem correlacional (Edwards e Thiele, 2013). Beard *et al.*, (2005) consideram mesmo que “estatística inferencial não é suficiente para compreender os mecanismos fisiológicos”.

No entanto, diversos autores consideram que a abordagem “reducionista” nalgumas situações de doenças agudas pode ser mais indicada que uma abordagem sistêmica, desde que as condições de aplicação da estatística inferencial estejam asseguradas, como é o caso da linearidade e a independência das variáveis. Nestes casos, a condição de saúde é explicada por um sistema simples, em que um fator ou um reduzido número de fatores são responsáveis pelo comportamento do sistema (Ahn *et al.*, (2006); Wellstead *et al.*, (2009).

Os erros de simulação foram corrigidos endogenamente

Os erros de simulação encontrados nas versões iniciais do modelo foram identificados e corrigidos através de mecanismos de retrocontrolo com explicação fundamentada na fisiologia. De acordo com Stermann (2001), a identificação e representação dos mecanismos de retrocontrolo é uma componente principal da modelação em sistemas dinâmicos. Estes mecanismos, em conjunto com a estrutura de níveis e de fluxos, atrasos e não linearidades, determinam a dinâmica do sistema e permitem aumentar a compreensão sobre sistemas complexos. Para o autor, a aprendizagem em sistemas dinâmicos é multidisciplinar, baseada na teoria dinâmica não linear e no retrocontrolo desenvolvido na matemática, física e na engenharia e, portanto, requer mais que ferramentas técnicas para construção de modelos matemáticos.

O modelo permite estudo de cenários

Os modelos são úteis na previsão de cenários. No caso do nosso modelo torna-se possível prever o efeito da alteração de um ou mais parâmetros na resposta fisiológica ao exercício e à altitude.

Na seção 4.2.3, foi apresentado um teste de sensibilidade à variação do parâmetro $\dot{V}O_2max$ na resposta fisiológica ao *FartlekST*. Os resultados evidenciam um pequeno efeito sobre o comportamento do $\dot{V}O_2$, (CV de 1,6%), mas um efeito significativo no comportamento da *Ca Lact* (CV de 22,2%). Como a amplitude de variação da *Ca Lact* simulada se situava entre 2,6 e 6,0 mmol /L, correspondente a diferentes domínios de intensidade, considera-se que a resposta fisiológica é sensível aos cenários de alteração do $\dot{V}O_2max$, porque representa diferentes repercussões metabólicas.

O estudo das potências e capacidades dos sistemas energéticos

O estudo de cenários pode alargar-se e englobar parâmetros até agora assumidos como iguais nas simulações com diferentes sujeitos.

O valor inicial do reservatório *La*, *Capac* é especialmente relevante porque representa a capacidade do sistema anaeróbio láctico por quilograma de músculo, que não estava contemplada no modelo de Mader (2003).

A capacidade do sistema anaeróbio láctico foi incluída no desenvolvimento do nosso modelo para contabilizar o envolvimento energético deste sistema no exercício simulado. Esta capacidade não pode ser medida laboratorialmente. A capacidade anaeróbia láctica é limitada predominantemente pela acidose máxima que possa ser tolerada. Os valores máximos de lactato sanguíneo aproximam-se dos 15-20 $mmol \cdot L^{-1}$ e, em atletas especialmente bem treinados (por exemplo corredores de 400 m barreiras) podem ser alcançados valores de 25 $mmol \cdot L^{-1}$. No interior da célula muscular, os valores de lactato podem subir até aos 30-35 $mmol \cdot L^{-1}$. Esses valores correspondem a um equivalente fosfagénico de cerca de 45-50 $mol\ de\ ATP \cdot kg^{-1}$ (Heck *et al.*, 2003)

A simulação com o modelo permitirá estimar a capacidade anaeróbia láctica. A estimação do valor inicial do nível *Ca, Lact* é uma condição para o funcionamento do modelo e, por esta razão o estudo de cenários com diferentes níveis constitui uma forma prática de aferir o limite inferior da *Ca, Lact*.

Admite-se que a capacidade aeróbia seja uma característica individual, dependente do treino, mas determinada por múltiplos fatores circunstanciais, como o exercício prévio, as estratégias de nutricionais para alterar as reservas energéticas ou o tipo de fibras musculares.

Os valores iniciais do ATP e do PCr são igualmente relevantes porque estes determinam o comportamento do sistema energético anaeróbio alático, essencialmente no exercício de curta duração e intensidade máxima, realizados a potências superiores à potência do $\dot{V}O_{2max}$. O comportamento desta variável corresponde à simulação da capacidade energética do sistema.

Outros pontos fortes do modelo

O modelo desenvolvido está documentado e pode executar as ações programadas em diferentes computadores, suportado por versões gratuitas do programa de *software* utilizado.

Os parâmetros individuais necessários para aplicar no modelo são obtidos em procedimentos relativamente simples num laboratório de fisiologia do esforço e a utilização destes dados no modelo não é um processo moroso.

O modelo é válido nas condições de diminuição da capacidade de transporte de oxigénio e na diminuição da disponibilidade de oxigénio no ambiente, como acontece nos estados anémicos e na altitude, porque tem em conta a taxa de entrada do oxigénio e não está apenas baseado no fluxo de sangue no músculo.

O modelo tem comportamento estável e reproduz o estado de equilíbrio observado na condição de repouso e de exercício de intensidade constante no domínio moderado, de acordo com o previsto. Nas condições de exercício de intensidade extrema por tempo excessivo e nas simulações de exercício intervalado com pausas muito curtas e intensidade extrema, o modelo representa desequilíbrios dinâmicos de forma realista.

Um modelo com estas características ajuda a compreender a regulação da resposta ao exercício, permite prever o comportamento e, por isso, é um contributo potencial para a prescrição do exercício.

5.2.4. LIMITAÇÕES DO MODELO

O modelo representa apenas o tecido muscular, pelo que coração, pulmões, cérebro ou os outros órgãos não estão incluídos. Apesar de ser possível incorporar estimativas de

atrasos entre os fenômenos musculares e as trocas de gases ventilatórios com o exterior, não são representadas as alterações da ventilação-perfusão, por exemplo.

No modelo atual, a condição externa *Potência* (W) condiciona os três mecanismos de controlo descritos (o mecanismo de controlo do ATP e da Regulação Energética, do Consumo de Oxigénio e do mecanismo de Controlo do Oxigénio Tecido Muscular), mas a condição externa P_aO_2 apenas condiciona o mecanismo do Controlo de Oxigénio no Tecido Muscular. Desta forma, numa condição de hipoxia ambiental ou na hipoxemia induzida pelo exercício, o modelo pode simular corretamente a S_tO_2 mas não pode explicar a influência da diminuição da P_tO_2 no mecanismo de controlo do ATP e da regulação energética. O modelo atual fará simulações erradas do valor do lactato sanguíneo sempre que a P_aO_2 seja inferior a 100 mmHg ou a S_aO_2 inferior a 97%.

O débito arterial e venoso no músculo é considerado sempre idêntico. Esta simplificação é correta para o balanço de massa no músculo referente a um período de tempo considerável. No entanto, não toma em consideração as restrições ao fluxo sanguíneo que ocorrem durante as contrações estáticas ou mesmo durante o exercício de grande intensidade, o que pode comprometer as simulações do exercício de curta duração e de intensidade muito elevada.

Em cada reservatório deste modelo, os dados apresentam-se condensados espacialmente, pelo que as mudanças graduais no O_2 que ocorram ao longo do comprimento do vaso não são consideradas.

O horizonte temporal do modelo representa a resposta aguda ao exercício. Apesar de ser possível incluir fatores de modificação dessa resposta, estes não estão ainda contemplados.

Os atrasos são fenômenos de grande importância na resposta fisiológica e não estão incluídos nesta versão do modelo.

5.2.5. LIMITAÇÕES LABORATORIAIS

A exatidão dos cálculos do modelo depende da precisão dos dados que utiliza (*inputs*), nomeadamente na avaliação ergométrica e na determinação da P_aO_2 ou da S_pO_2 . O erro de estimação também é influenciado pela precisão da medição dos comportamentos reais

em laboratório, i.e., da acuidade das determinações da calorimetria indireta, das determinações da pressão de oxigénio no tecido muscular (S_tO_2) com a sonda *NIRS* e da determinação do lactato.

A recolha laboratorial é feita com instrumentos que registam sinais com diferentes frequências e que apresentam os dados tratados de forma diferente. No nosso trabalho esta informação foi processada como médias em intervalos de dez ou 15 segundos. Estas opções interferem no comportamento esperado do modelo. Como refere Sterman (2006), “tomamos conhecimento do mundo que nos rodeia através de filtros, o ato de medição introduz distorções, atrasos, viés e outras imperfeições, algumas conhecidas, outros desconhecidos ou impossíveis de descobrir”. Para este autor, medir é, sobretudo, um ato de selecionar.

As medições de oximetria tecidular com *NIRS* não foram corrigidas para as alterações de volume de sangue, o que pode influenciar o equilíbrio de oxigénio entre hemoglobina oxigenada e hemoglobina não oxigenada (Ryan *et al.*, 2012) .

5.2.6. FUTUROS DESENVOLVIMENTOS

Sistema respiratório

As melhorias a este modelo podem incluir novos compartimentos para descrever a difusão alveolo-capilar e a convecção sanguínea.

Como se trata de um modelo baseado nos princípios da física e a sua estrutura é explícita, este modelo pode integrar modelos similares, como descrito por Beard *et al.*, (2005) e até mesmo trabalhar com modelos de escalas diferentes (Qu *et al.*, 2011).

Incorporar interação entre a condição externa P_aO_2 e o mecanismo de controlo do ATP

O valor do lactato no sangue, em condições de hipoxia ambiental ou de hipoxemia induzida pelo exercício apenas pode ser simulado corretamente quando o modelo explicar a influência da diminuição da P_tO_2 no mecanismo de controlo do ATP e da regulação energética e, por sua vez, condicionar o mecanismo do $\dot{V}O_2$. Para este efeito devem

ser considerados os dados recolhidos na investigação fisiológica do exercício em altitude simulada, além dos dados da literatura.

Modelação no tempo e no espaço

Alargar a dimensão do modelo e adicionar a dimensão espacial para incorporar as alterações ocorridas ao longo do comprimento dos capilares (no pulmão e no músculo), tal como é apresentado no modelo de Bourdillon *et al.*, (2009) e no modelo de Lai *et al.*, (2009). Desta forma, o modelo passará a ter dimensão temporal e espacial e terá maior capacidade explicativa, a compensar o aumento de complexidade.

Horizonte temporal e adaptação fisiológica ao esforço

É desejável alargar o horizonte temporal e incorporar mecanismos que expliquem as alterações na adaptação fisiológica ao esforço e à altitude. A atenuação da resposta ventilatória à hipoxia, por exemplo, representa um mecanismo de adaptação à exposição recorrente à hipoxia que não está ainda contemplado na versão atual do modelo.

Incorporação de atrasos

Os atrasos entre os fenómenos metabólicos musculares e as alterações da ventilação, refletem a complexidade do sistema fisiológico e devem ser considerados, tal como os atrasos provocados pelo tempo de trânsito vascular. A difusão do CO_2 para compartimentos de grande dimensão também condiciona atrasos na resposta fisiológica e constitui um exemplo do efeito da diluição.

Suporte ao desenvolvimento de intervenções inovadoras

O desenvolvimento de intervenções inovadoras, como novos protocolos e procedimentos em provas de esforço ou sessões de treino terapêutico pode ser testado previamente neste modelo. De acordo com Heck *et al.*, (2003), a introdução de novos procedimentos para avaliação da potência e capacidade dos sistemas energéticos deve ser feita com base em modelos matemáticos. Para os autores, as simulações do metabolismo energético em exercício são uma ajuda preciosa para a compreensão das interações entre as fontes energéticas aeróbia, anaeróbia láctica e anaeróbia aláctica.

Suporte de decisões em tempo real

Os modelos matemáticos podem ser usados para descrever a resposta fisiológica e compreender a relação dinâmica entre as variáveis de interesse. Segundo Parker e Clermont (2010), a razão principal do desenvolvimento destes modelos é a sua utilização no suporte de decisões em tempo real. Para que tal aconteça, o modelo deve capturar os comportamentos-chave, mesmo que em detrimento da precisão ou detalhe. O nosso modelo, que utiliza dados da intensidade do exercício recolhidos previamente, pode ser modificado para utilizar dados em tempo real e, deste modo, servir para a tomada de decisões.

Numa extensão natural destes conceitos, Auffray *et al.*, (2009) consideram *systems medicine* como a integração da ciência de sistemas na medicina, para suportar as decisões. Para estes autores, o diagnóstico e o tratamento de doenças é um problema de natureza sistémica, incorporando múltiplas entradas de informação, medições e efeitos não observados, em que os métodos de via única, ou reduzidos a um fator, serão pouco dados ao sucesso.

Segundo Parker e Doyle (2001), os modelos resultantes da colaboração entre médicos, engenheiros e matemáticos podem ser usados no desenvolvimento de protocolos de tratamento, quando derem provas de eficiência, precisão e relevância clínica. Estes modelos permitirão explorar hipóteses alternativas e integrar componentes de incerteza, associados a critérios de ponderação, à semelhança do que é feito na previsão meteorológica (Parker e Clermont, 2010),

Os modelos desenvolvidos com base na conservação de massa, carga, energia e quantidade de movimento, de acordo com as leis da mecânica e da termodinâmica e que revelem de forma explícita os pressupostos e as aproximações efetuadas, podem ser integrados com outros modelos (Beard *et al.*, 2005) e servir de base para o trabalho de diferentes equipas de investigação (Coskun *et al.*, 2013).

5.3. CONCLUSÕES

O modelo matemático desenvolvido neste projeto é adequado para a previsão da resposta fisiológica ao exercício. O modelo explica as interações mútuas entre as variáveis, em diferentes condições de exercício e de ambiente, com base nos mecanismos de regulação energética e de regulação da perfusão muscular. Desta forma, é um instrumento para melhorar a prescrição do exercício, sobretudo no caso dos atletas de alto rendimento e dos indivíduos com acentuada limitação da capacidade funcional.

Este modelo incorpora as propostas inovadoras do cálculo do rendimento e da simulação do $\dot{Q}m$ em função da taxa metabólica, expressa como $\dot{V}O_2$. No cálculo do rendimento, o modelo tem em conta os contributos aeróbio e não aeróbio e representa como um *feedback* positivo o aumento do consumo de energia, quando a produção de energia aeróbia não satisfaz as necessidades acrescidas de ATP, como ocorre nos domínios de intensidade pesado e severo e nas transições. Pela simulação do $\dot{Q}m$ e das variáveis relacionadas com o transporte de O_2 , o modelo permite identificar quando a PO_2 nos tecidos é inferior ao valor crítico para o metabolismo aeróbio e, assim, esclarecer porque, em altitude, o exercício de intensidade moderada pode apresentar características de exercício pesado, sem aumento do $\dot{V}O_2$.

No presente trabalho, documentamos que a HIE contribui para a variabilidade da resposta fisiológica em hipoxia, com diminuição da hipoxemia nesta condição, e admitimos que tal constitua uma forma de condicionamento da resposta fisiológica.

6. BIBLIOGRAFIA

- Ahn, A. C., Tewari, M., Poon, C. S., & Phillips, R. S. (2006). The limits of reductionism in medicine: Could systems biology offer an alternative? *PLoS Medicine*. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030208>
- An, G., Faeder, J., & Vodovotz, Y. (2008). Translational systems biology: introduction of an engineering approach to the pathophysiology of the burn patient. *Journal of Burn Care & Research : Official Publication of the American Burn Association*, 29, 277–285. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/18354282>
- Auffray, C., Chen, Z., & Hood, L. (2009). Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med*, 1(1), 2. <http://doi.org/10.1186/gm2>
- Barstow, T. J., Lamarra, N., & Whipp, B. J. (1990). Modulation of muscle and pulmonary O₂ uptakes by circulatory dynamics during exercise. *J Appl Physiol* (1985), 68(3), 979–989.
- Bartsch, P., Saltin, B., & Dvorak, J. (2008). Consensus statement on playing football at different altitude. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 18, 96–99. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000257700300012
- Beard, D. A., Basingthwaite, J. B., & Greene, A. S. (2005). Computational modeling of physiological systems. *Physiol Genomics*, 23, 1–3; discussion 4. <http://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00117.2005>
- Belardinelli, R., Barstow, T. J., Porszasz, J., & Wasserman, K. (1995a). Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 70, 487–492. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7556120>
- Belardinelli, R., Barstow, T. J., Porszasz, J., & Wasserman, K. (1995b). Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 27, 512–519. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791581>
- Bellotti, C., Calabria, E., Capelli, C., & Pogliaghi, S. (2013). Determination of maximal lactate steady state in healthy adults: Can NIRS help? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(6), 1208–1216. <http://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182828ab2>
- Benson, A. P., Grassi, B., & Rossiter, H. B. (2013). A validated model of oxygen uptake and circulatory dynamic interactions at exercise onset in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 115(5), 743–55. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00184.2013>
- Bertalanffy, L. V. (1967). General theory of systems - applications to psychology. *Social Science Information*, 6, 125–136. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:A1967ZB84800007
- Binzoni, T., Cooper, C. E., Wittekind, A. L., Beneke, R., Elwell, C. E., Van De Ville, D.,

- & Leung, T. S. (2010). *A new method to measure local oxygen consumption in human skeletal muscle during dynamic exercise using near-infrared spectroscopy. Physiological measurement* (Vol. 31).
- Bonetti, D. L., & Hopkins, W. G. (2009). Sea-Level Exercise Performance Following Adaptation to Hypoxia A Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 39, 107–127.
- Borg, G. (2000). *Escalas de Borg para a Dor e o Esforço Percebido*. São Paulo: Editora Manole.
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2009a). The Respiratory System. In W. F. Boron & E. L. Boulpaep (Eds.), *Medical physiology: a cellular and molecular approach* (p. 1337).
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2009b). Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood. In W. Boron & E. Boulpaep (Eds.), *Medical Physiology: a cellular and molecular approach* (pp. 672–684). Saunders Elsevier.
- Boulpaep, E. L., & Boron, W. F. (2009). Foundations of Physiology. In W. Boron & E. Boulpaep (Eds.), *Medical Physiology: Medical Physiology: a cellular and molecular approach* (pp. 3–6). Saunders Elsevier.
- Bourdillon, N., Mollard, P., Letournel, M., Beaudry, M., & Richalet, J. P. (2009). Interaction between hypoxia and training on NIRS signal during exercise: contribution of a mathematical model. *Respir Physiol Neurobiol*, 169, 50–61. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2009.08.011>
- Brooks, G. a, & Mercier, J. (1994). Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the “crossover” concept. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 76(6), 2253–2261.
- Cabrera, M. E., Saidel, G. M., & Kalhan, S. C. (1998). Role of O₂ in regulation of lactate dynamics during hypoxia: Mathematical model and analysis. *Annals of Biomedical Engineering*, 26(1), 1–27. <http://doi.org/10.1114/1.28>
- Cabrera, M. E., Saidel, G. M., & Kalhan, S. C. (1999). Lactate metabolism during exercise: analysis by an integrative systems model. *The American Journal of Physiology*, 277(5 Pt 2), R1522–R1536.
- Cano, I., Selivanov, V., Gomes-Cabrero, D., Tegnér, J., Roca, J., Wagner, P. D., & Cascante, M. (2014). Oxygen Pathway Modeling Estimates High Reactive Oxygen Species Production above the Highest Permanent Human Habitation. *PLoS One*, 9(11):e10.
- Casey, D. P., & Joyner, M. J. (2012). Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 24), 6321–6. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.242396>
- Cerretelli, P., Marzorati, M., & Marconi, C. (2009). Muscle Bioenergetics and Metabolic Control at Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, 10, 165–174.

- Cerretelli, P., & Samaja, M. (2003). Acid-base balance at exercise in normoxia and in chronic hypoxia. Revisiting the “lactate paradox.” *European Journal of Applied Physiology*. <http://doi.org/10.1007/s00421-003-0928-x>
- Clark, S. A., Bourdon, P. C., Schmidt, W., Singh, B., Cable, G., Onus, K. J., ... Aughey, R. J. (2007). The effect of acute simulated moderate altitude on power, performance and pacing strategies in well-trained cyclists. *European Journal of Applied Physiology*, 102(1), 45–55. <http://doi.org/10.1007/s00421-007-0554-0>
- Conde, S. V., Monteiro, E. C., Rigual, R., Obeso, a., & Gonzalez, C. (2012). Hypoxic intensity: a determinant for the contribution of ATP and adenosine to the genesis of carotid body chemosensory activity. *Journal of Applied Physiology*, 112(12), 2002–2010. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.01617.2011>
- Conde, S. V, Monteiro, E. C., Obeso, A., & Gonzalez, C. (2009). Adenosine in Peripheral Chemoreception: New Insights into a Historically Overlooked Molecule - Invited Article. *Arterial Chemoreceptors*, 648, 145–159. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000267288300017
- Cooke, S. F., & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. <http://doi.org/10.1093/brain/awl082>
- Coskun, S., Cicek, E., Lai, N., Dash, R. K., Ozsoyoglu, Z., & Ozsoyoglu, G. (2013). An online model composition tool for system biology models. *BMC Systems Biology*, 7(1), 88. <http://doi.org/10.1186/1752-0509-7-88>
- Davis, M. L., & Barstow, T. J. (2013). Estimated contribution of hemoglobin and myoglobin to near infrared spectroscopy. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 186, 180–187. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2013.01.012>
- De Blasi, R. A., Luciani, R., Punzo, G., Arcioni, R., Romano, R., Boezi, M., & Menè, P. (2009). Microcirculatory changes and skeletal muscle oxygenation measured at rest by non-infrared spectroscopy in patients with and without diabetes undergoing haemodialysis. *Critical Care (London, England)*, 13 Suppl 5, S9. <http://doi.org/10.1186/cc8007>
- DeLorey, D. S., Kowalchuk, J. M., & Paterson, D. H. (2003). Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol*, 95, 113–120. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00956.2002> [pii]
- Dempsey, J. A., Hanson, P. G., & Henderson, K. S. (1984). Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *The Journal of Physiology*, 355, 161–175. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015412>
- di Prampero, P. E. (2003). Factors limiting maximal performance in humans. *European Journal of Applied Physiology*. <http://doi.org/10.1007/s00421-003-0926-z>
- Dominelli, P. B., Foster, G. E., Dominelli, G. S., Henderson, W. R., Koehle, M. S., McKenzie, D. C., & Sheel, a W. (2013). Exercise-induced arterial hypoxaemia and the mechanics of breathing in healthy young women. *The Journal of Physiology*, 591(Pt 12), 3017–34. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.252767>

- Duffin, J. (2007). Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol*, 584, 285–293. <http://doi.org/jphysiol.2007.138883> [pii] 10.1113/jphysiol.2007.138883
- Edwards, L. M., & Thiele, I. (2013). Applying systems biology methods to the study of human physiology in extreme environments. *Extrem Physiol Med*, 2, 8. <http://doi.org/10.1186/2046-7648-2-8>
- Erecińska, M., & Wilson, D. F. (1978). Homeostatic regulation of cellular energy metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*, 3(4), 219–223. [http://doi.org/10.1016/S0968-0004\(78\)94515-2](http://doi.org/10.1016/S0968-0004(78)94515-2)
- Faiss, R., Pialoux, V., Sartori, C., Faes, C., Dériaz, O., & Millet, G. P. (2013). Ventilation, oxidative stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(2), 253–260. <http://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31826d5aa2>
- Ferrari, M., Binzoni, T., & Quaresima, V. (1997). Oxidative metabolism in muscle. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 352(1354), 677–683. <http://doi.org/10.1098/rstb.1997.0049>
- Ferrari, M., Muthalib, M., & Quaresima, V. (2011). The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369, 4577–4590. <http://doi.org/10.1098/rsta.2011.0230> 369/1955/4577 [pii]
- Ferretti, G. (2014). Maximal oxygen consumption in healthy humans: theories and facts. *European Journal of Applied Physiology*. <http://doi.org/10.1007/s00421-014-2911-0>
- Flueck, M. (2009). Plasticity of the muscle proteome to exercise at altitude. *High Alt Med Biol*, 10, 183–193.
- For, E., Of, V., & Desaturation, O. R. (2001). AARC Clinical Practice Guideline Exercise Testing for Evaluation of Hypoxemia and / or Desaturation : 2001 Revision & Update, 514–522.
- Gallaher, E. J. (1996). Biological System Dynamics: From Personal Discovery to Universal Application. *SIMULATION*, 66, 243–257. <http://doi.org/10.1177/003754979606600408>
- Garvey, C., Tiep, B., Carter, R., Barnett, M., Hart, M., & Casaburi, R. (2012). Severe Exercise-Induced Hypoxemia. *Respiratory Care*. <http://doi.org/10.4187/respcare.01469>
- Gore, C. J., McSharry, P. E., Hewitt, A. J., & Saunders, P. U. (2008). Preparation for football competition at moderate to high altitude. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 18, 85–95. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000257700300011
- Grassi, B., Pogliaghi, S., Rampichini, S., Quaresima, V., Ferrari, M., Marconi, C., & Cerretelli, P. (2003). Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J Appl Physiol (1985)*, 95, 149–

158. <http://doi.org/10.1152/japplphysiol.00695.2002> [pii]
- Grassi, B., Quaresima, V., Marconi, C., Ferrari, M., & Cerretelli, P. (1999). Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* (1985), 87, 348–355. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10409594>
- Grodins, F. S., Buell, & Bart. (1967). Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system. *Journal of Applied Physiology*, 22, 260–276.
- Guyton, A. C. (1986). Functional Organization of the Human Body and Control of the “Internal Environment.” In A. Guyton (Ed.), *Textbook of Medical Physiology* (p. 3). Saunders.
- Hall, J. (2011). Functional Organization of the Human Body and Control of the “Internal Environment.” In J. Hall (Ed.), *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (pp. 3–9). Saunders Elsevier.
- Hansen, J. E., Casaburi, R., Cooper, D. M., & Wasserman, K. (1988). Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 57(2), 140–145. <http://doi.org/10.1007/BF00640653>
- Harms, C. A., & Stager, J. M. (1995). *Low chemoresponsiveness and inadequate hyperventilation contribute to exercise-induced hypoxemia. Journal of applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* (Vol. 79).
- Heck, H., Schulz, H., & Bartmus, U. (2003). Diagnostics of anaerobic power and capacity. *European Journal of Sport Science*, 3(3), 1–23. <http://doi.org/10.1080/17461390300073302>
- Henson, L. C., Ward, D. S., & Whipp, B. J. (1992). Effect of dopamine on ventilatory response to incremental exercise in man. *Respir Physiol*, 89, 209–224.
- Heubert, R. A., Quaresima, V., Laffite, L. P., Koralsztein, J. P., & Billat, V. L. (2005). Acute moderate hypoxia affects the oxygen desaturation and the performance but not the oxygen uptake response. *Int J Sports Med*, 26, 542–551. <http://doi.org/10.1055/s-2004-821329>
- Hochachka, P. W., Stanley, C., Matheson, G. O., McKenzie, D. C., Allen, P. S., & Parkhouse, W. S. (1991). Metabolic and work efficiencies during exercise in Andean natives. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 70(4), 1720–1730.
- Hofmann, P., & Tschakert, G. (2011). Special needs to prescribe exercise intensity for scientific studies. *Cardiology Research and Practice*, 2011, 209302. <http://doi.org/10.4061/2011/209302>
- Hoppeler, H., & Weibel, E. R. (1998). Limits for oxygen and substrate transport in mammals. *The Journal of Experimental Biology*, 201(Pt 8), 1051–1064.
- Hughson, R. L. (1990). Exploring cardiorespiratory control mechanisms through gas exchange dynamics. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 22(1), 72–79.

- Hupperets, M. D., Hopkins, S. R., Pronk, M. G., Tiemessen, I. J., Garcia, N., Wagner, P. D., & Powell, F. L. (2004). Increased hypoxic ventilatory response during 8 weeks at 3800 m altitude. *Respir Physiol Neurobiol*, 142, 145–152.
- Jones, A. M., & Burnley, M. (2009). Oxygen uptake kinetics: an underappreciated determinant of exercise performance. *Int J Sports Physiol Perform*, 4, 524–532.
- Jones, A. M., & Poole, D. C. (2005). Oxygen uptake kinetics in sport, exercise and medicine. New York: Taylor & Francis.
- Juel, C. (2001). Current aspects of lactate exchange: lactate/H⁺ transport in human skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*, 86(1), 12–16. <http://doi.org/10.1007/s004210100517>
- Kacimi, R., Richalet, J. P., Corsin, A., Abousahl, I., & Crozatier, B. (1992). Hypoxia-Induced Downregulation of beta-Adrenergic Receptors in Rat Heart. *Journal of Applied Physiology*, 73(4), 1377–1382.
- Keener, J., & Sneyd, J. (2009). *Mathematical Physiology II: Systems Physiology*. (J. E. Marsden & L. Sorovich, Eds.) *Interdisciplinary Applied Mathematics* (Second, Vol. II). Springer.
- Koga, S., Poole, D. C., Fukuoka, Y., Ferreira, L. F., Kondo, N., Ohmae, E., & Barstow, T. J. (2011). Methodological validation of the dynamic heterogeneity of muscle deoxygenation within the quadriceps during cycle exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 301, R534–R541. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00101.2011>
- Kowalchuk, J. M., Rossiter, H. B., Ward, S. A., & Whipp, B. J. (2002). The effect of resistive breathing on leg muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy during exercise in men. *Experimental Physiology*, 87(5), 601–611. <http://doi.org/10.1113/eph8702456>
- Koyama, Y., Coker, R. H., Denny, J. C., Lacy, D. B., Jabbour, K., Williams, P. E., & Wasserman, D. H. (2001). Role of carotid bodies in control of the neuroendocrine response to exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 281, E742–8.
- Krogh, A., & Lindhard, J. (1920). The changes in respiration at the transition from work to rest. *The Journal of Physiology*.
- Lador, F., Tam, E., Adami, A., Kenfack, M. A., Bringard, A., Cautero, M., ... Ferretti, G. (2013). Cardiac output, O₂ delivery and $\dot{V}O_2$ kinetics during step exercise in acute normobaric hypoxia. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 186(2), 206–213. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2013.01.017>
- Lahiri, S., Roy, A., Baby, S. M., Hoshi, T., Semenza, G. L., & Prabhakar, N. R. (2006). Oxygen sensing in the body. *Prog Biophys Mol Biol*, 91, 249–286.
- Lai, N., Camesasca, M., Saidel, G. M., Dash, R. K., & Cabrera, M. E. (2007). Linking pulmonary oxygen uptake, muscle oxygen utilization and cellular metabolism during exercise. *Ann Biomed Eng*, 35, 956–969. <http://doi.org/10.1007/s10439-007-9271-4>

- Lai, N., Dash, R. K., Nasca, M. M., Saidel, G. M., & Cabrera, M. E. (2006). Relating pulmonary oxygen uptake to muscle oxygen consumption at exercise onset: in vivo and in silico studies. *European Journal of Applied Physiology*, 97, 380–394. <http://doi.org/10.1007/s00421-006-0176-y>
- Lai, N., Zhou, H., Saidel, G. M., Wolf, M., McCully, K., Gladden, L. B., & Cabrera, M. E. (2009). Modeling oxygenation in venous blood and skeletal muscle in response to exercise using near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* (1985), 106, 1858–1874. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.91102.2008>
- Lamarra, N. (1990). Variables, constants, and parameters: clarifying the system structure. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 22(1), 88–95.
- Lamarra, N., Whipp, B. J., Ward, S. a, & Wasserman, K. (1987). Effect of interbreath fluctuations on characterizing exercise gas exchange kinetics. *J Appl Physiol*, 62(5), 2003–2012.
- Lee, S. M. C., Clarke, M. S. F., O'Connor, D. P., Stroud, L., Ellerby, G. E. C., & Soller, B. R. (2011). Near infrared spectroscopy-derived interstitial hydrogen ion concentration and tissue oxygen saturation during ambulation. *European Journal of Applied Physiology*, 111(8), 1705–1714. <http://doi.org/10.1007/s00421-010-1797-8>
- Levett, D. Z. H., Ch, B., McMorrow, R., Windsor, J., Montgomery, H. E., Grocott, M. P. W., & Martin, D. S. (2009). Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *The New England Journal of Medicine*, 360(2), 140–9. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0801581>
- Linnarsson, D. (1990). The body as a bioenergetic system-lessons from systems engineering and comparative physiology. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 22(1), 59–61.
- Lippl, F. J., Neubauer, S., Schipfer, S., Lichter, N., Tufman, A., Otto, B., & Fischer, R. (2010). *Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. Obesity (Silver Spring, Md.)* (Vol. 18).
- Lusina, S. J., Kennedy, P. M., Inglis, J. T., McKenzie, D. C., Ayas, N. T., & Sheel, A. W. (2006). Long-term intermittent hypoxia increases sympathetic activity and chemosensitivity during acute hypoxia in humans. *J Physiol*, 575, 961–970. <http://doi.org/jphysiol.2006.114660> [pii] 10.1113/jphysiol.2006.114660
- Mader, A. (2003). Glycolysis and oxidative phosphorylation as a function of cytosolic phosphorylation state and power output of the muscle cell. *Eur J Appl Physiol*, 88, 317–338. <http://doi.org/10.1007/s00421-002-0676-3>
- Margaria, R. (1976). *Biomechanics and energetics of muscular exercise*. Oxford: Oxford University Press,.
- Marles, A., Perrey, S., Legrand, R., Blondel, N., Delangles, A., Betbeder, D., ... Prieur, F. (2007). Effect of prior heavy exercise on muscle deoxygenation kinetics at the onset of subsequent heavy exercise. *Eur J Appl Physiol*, 99, 677–684. <http://doi.org/10.1007/s00421-007-0395-x>

- Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., ... Williams, M. A. (2012). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 32, 327–350. <http://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3182757050>
- Millhorn, H. T., Benton, R., Ross, R., & Guyton, A. C. (1965). A Mathematical model of the human respiratory control system. *Biophysical Journal*, 5, 27–46. <http://doi.org/10.1007/s11538-011-9711-z>
- Mitchell, G. S., Baker, T. L., Nanda, S. A., Fuller, D. D., Zabka, A. G., Hodgeman, B. A., ... Olson, E. B. (2001). Invited review: Intermittent hypoxia and respiratory plasticity. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 90(6), 2466–2475.
- Molé, P. a, Chung, Y., Tran, T. K., Sailasuta, N., Hurd, R., & Jue, T. (1999). Myoglobin desaturation with exercise intensity in human gastrocnemius muscle. *The American Journal of Physiology*, 277(1 Pt 2), R173–80. <http://doi.org/10.1097/00005768-199905001-01341>
- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Lamberto, C., Favret, F., Pichon, A., ... Richalet, J.-P. P. (2007). Determinants of maximal oxygen uptake in moderate acute hypoxia in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol*, 100(6), 663–673. <http://doi.org/10.1007/s00421-007-0457-0>
- Morgan, B. J. (2007). Vascular consequences of intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol*, 618, 69–84.
- Morton, R. H. (1985). On a model of human bioenergetics. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 54(3), 285–290. <http://doi.org/10.1007/BF00426146>
- Moxnes, J. F., Hausken, K., & Sandbakk, O. (2012). On the kinetics of anaerobic power. *Theor Biol Med Model*, 9, 29. <http://doi.org/10.1186/1742-4682-9-29>
- Moxnes, J. F., & Sandbakk, O. (2012). The kinetics of lactate production and removal during whole-body exercise. *Theor Biol Med Model*, 9, 7. <http://doi.org/10.1186/1742-4682-9-7>
- Muthalib, M., Lee, H., Millet, G. Y., Ferrari, M., & Nosaka, K. (2010). Comparison between maximal lengthening and shortening contractions for biceps brachii muscle oxygenation and hemodynamics. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 109(3), 710–720. <http://doi.org/10.1152/japplphysiol.01297.2009>
- Neary, J. P. (2004). Application of near infrared spectroscopy to exercise sports science. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne de Physiologie Appliquée*, 29(4), 488–503. <http://doi.org/10.1139/h04-032>
- Netzer, N. C., Chytra, R., & Kupper, T. (2008). Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep and Breathing*, 12, 129–134.

- Neubauer, J. A. (2001). Physiological and genomic consequences of intermittent hypoxia - Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 90, 1593–1599.
- Ng, L. J., Sih, B. L., & Stuhmiller, J. H. (2011). An integrated exercise response and muscle fatigue model for performance decrement estimates of workloads in oxygen-limiting environments. *Eur J Appl Physiol*, 112(4), 1229–49. <http://doi.org/10.1007/s00421-011-2062-5>
- Noble, D. (2008a). Claude Bernard, the first Systems Biologist, and the future of Physiology. *Exp Physiol*, 93, 16–26. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2007.038695>
- Noble, D. (2008b). Computational models of the heart and their use in assessing the actions of drugs. *J Pharmacol Sci*, 107, 107–117. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.CR0070042>
- Özyener, F., Rossiter, H. B., Ward, S. A., & Whipp, B. J. (2003). Negative accumulated oxygen deficit during heavy and very heavy intensity cycle ergometry in humans. *European Journal of Applied Physiology*, 90(1-2), 185–190. <http://doi.org/10.1007/s00421-003-0870-y>
- Parker, R. S., & Clermont, G. (2010). Systems engineering medicine: engineering the inflammation response to infectious and traumatic challenges. *J R Soc Interface*, 7, 989–1013. <http://doi.org/10.1098/rsif.2009.0517>
- Pomprapa, A., Schwaiberger, D., Lachmann, B., & Leonhardt, S. (2014). A mathematical model for carbon dioxide elimination: an insight for tuning mechanical ventilation. *European Journal of Applied Physiology*, 114(1), 165–75. <http://doi.org/10.1007/s00421-013-2754-0>
- Poole, D. C., Schaffartzik, W., Knight, D. R., Derion, T., Kennedy, B., Guy, H. J., ... Wagner, P. D. (1991). Contribution of excising legs to the slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *J Appl Physiol*, 71(8750-7587 SB - IM SB - S), 1245–1260.
- Powell, F. L. (2006). Lake Louise consensus methods for measuring the hypoxic ventilatory response. *Adv Exp Med Biol*, 588, 271–276.
- Prabhakar, N. R. (2006). O₂ sensing at the mammalian carotid body: why multiple O₂ sensors and multiple transmitters? *Exp Physiol*, 91, 17–23.
- Prabhakar, N. R., Kumar, G. K., & Nanduri, J. (2010). Intermittent hypoxia augments acute hypoxic sensing via HIF-mediated ROS. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 174(3), 230–234. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2010.08.022>
- Prabhakar, N. R., Peng, Y. J., Jacono, F. J., Kumar, G. K., & Dick, T. E. (2005). Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: Importance of carotid body chemoreflexes. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32, 447–449.
- Prabhakar, N. R., Peng, Y., Jacono, F. J., Kumar, G. K., & Dick, T. E. (2005).

Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importance of carotid body chemoreflexes. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, (December 2004), 447–449.

- Prabhakar, N. R., & Peng, Y.-J. J. (2004). Peripheral chemoreceptors in health and disease. *Journal of Applied Physiology*, 96(1), 359–366. <http://doi.org/10.1152/japplphysiol.00809.2003>
- Qu, Z. L., Garfinkel, A., Weiss, J. N., & Nivala, M. (2011). Multi-scale modeling in biology: How to bridge the gaps between scales? *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 107, 21–31. <http://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2011.06.004>
- Quaresima, V., Bisconti, S., & Ferrari, M. (2012). A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults. *Brain Lang*, 121, 79–89. <http://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.03.009> S0093-934X(11)00058-7 [pii]
- Reis, J. F., Alves, F. B., Bruno, P. M., Vleck, V., & Millet, G. P. (2012). Oxygen uptake kinetics and middle distance swimming performance. *J Sci Med Sport*, 15, 58–63. [http://doi.org/S1440-2440\(11\)00112-5](http://doi.org/S1440-2440(11)00112-5) [pii] 10.1016/j.jsams.2011.05.012
- Richardson, R. S., Duteil, S., Wary, C., Wray, D. W., Hoff, J., & Carlier, P. G. (2006). Human skeletal muscle intracellular oxygenation: the impact of ambient oxygen availability. *The Journal of Physiology*, 571(Pt 2), 415–424. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.102327>
- Richardson, R. S., Noyszewski, E. A., Kendrick, K. F., Leigh, J. S., & Wagner, P. D. (1995). Myoglobin O₂ desaturation during exercise. Evidence of limited O₂ transport. *J Clin Invest*, 96, 1916–1926. <http://doi.org/10.1172/JCI118237>
- Riley, R. L., & Cournand, A. (1949). Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 1(12), 825–847.
- Rissanen, A. P. E., Tikkanen, H. O., Koponen, A. S., Aho, J. M., Häggglund, H., Lindholm, H., & Peltonen, J. E. (2012). Alveolar gas exchange and tissue oxygenation during incremental treadmill exercise, and their associations with blood O₂ carrying capacity. *Frontiers in Physiology*, 3 JUL. <http://doi.org/10.3389/fphys.2012.00265>
- Romer, L. M., Haverkamp, H. C., Lovering, A. T., Pegelow, D. F., & Dempsey, J. A. (2006). Effect of exercise-induced arterial hypoxemia on quadriceps muscle fatigue in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 290, R365–75. <http://doi.org/00332.2005> [pii] 10.1152/ajpregu.00332.2005
- Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Gastaldelli, A., Horowitz, J. F., Endert, E., & Wolfe, R. R. (1993). Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *The American Journal of Physiology*, 265(3 Pt 1), E380–E391.
- Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Rosenblatt, J., & Wolfe, R. R. (2000). Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 88(5), 1707–1714.

- Rossiter, H. B. (2011). Exercise: Kinetic Considerations for Gas Exchange. *Comprehensive Physiology*, 1, 203–244. <http://doi.org/10.1002/cphy.c090010>
- Rossiter, H. B., Howe, F. a, Ward, S. a, Kowalchuk, J. M., Griffiths, J. R., & Whipp, B. J. (2000). Intersample fluctuations in phosphocreatine concentration determined by ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and parameter estimation of metabolic responses to exercise in humans. *J Physiol*, 528(2), 359–369. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00359.x>
- Rovati, L., Bandera, A., & Donini, M. (2003). A novel tissue oxymeter combining the multidistance approach with an accurate spectral analysis. *Instrumentation and Measurement Technology Conference*. Vail, CO, USA.
- Rovati, L., Bandera, A., Donini, M., Salvatori, G., & Pollonini, L. (2004). Design and performance of a wide-bandwidth and sensitive instrument for near-infrared spectroscopic measurements on human tissue. *Review of Scientific Instruments*, 75(12), 5315–5325. <http://doi.org/10.1063/1.1818588>
- Rovati, L., Bandera, A., Donini, M., Salvatori, G., & Pollonini, L. (2004). Design and performance of a wide-bandwidth and sensitive instrument for near-infrared spectroscopic measurements on human tissue. *Review of Scientific Instruments*, 75(12), 5315–5325. <http://doi.org/10.1063/1.1818588>
- Rupp, T., Leti, T., Jubeau, M., Millet, G. Y., Bricout, V. A., Levy, P., ... Verges, S. (2013). Tissue deoxygenation kinetics induced by prolonged hypoxic exposure in healthy humans at rest. *J Biomed Opt*, 18, 95002. <http://doi.org/10.1117/1.JBO.18.9.095002> 1743296 [pii]
- Ryan, T. E., Erickson, M. L., Brizendine, J., Young, H., & McCully, K. K. (2012). Noninvasive evaluation of skeletal muscle mitochondrial capacity with near-infrared spectroscopy: correcting for blood volume changes. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 113(2), 175–83. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00319.2012>
- Scheid, P., & Piiper, J. (1986). Inert gas wash-out from tissue: model analysis. *Respiration Physiology*, 63(1), 1–18.
- Schoene, R. B. (2008). Illnesses at high altitude. *Chest*, 134(2), 402–16. <http://doi.org/10.1378/chest.07-0561>
- Schwartz, R. S., Eltzschig, H. K., & Carmeliet, P. (2011). Hypoxia and Inflammation. *N Engl J Med*, 364, 656–665. <http://doi.org/10.1056/NEJMra0910283>
- Secher, N. H., & Volianitis, S. (2006). Are the arms and legs in competition for cardiac output? In *Medicine and Science in Sports and Exercise* (Vol. 38, pp. 1797–1803). <http://doi.org/10.1249/01.mss.0000230343.64000.ac>
- Semenza, G. L. (2006). Regulation of physiological responses to continuous and intermittent hypoxia by hypoxia-inducible factor 1. *Experimental Physiology*, 91(5), 803–6. <http://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.033498>
- Smith, T. G., Robbins, P. A., & Ratcliffe, P. J. (2008). The human side of hypoxia-

- inducible factor. *Br J Haematol*, 141, 325–334. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18410568
- Soller, B. R., Yang, Y., Lee, S. M. C., Wilson, C., & Hagan, R. D. (2008). Noninvasive determination of exercise-induced hydrogen ion threshold through direct optical measurement. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 104(3), 837–844. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00849.2007>
- Springer, C., Barstow, T. J., Wasserman, K., & Cooper, D. M. (1991). Oxygen uptake and heart rate responses during hypoxic exercise in children and adults. *Med Sci Sports Exerc*, 23, 71–79. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997815>
- Stefanovska, A. (2009). Dynamics of blood oxygenation gives better insight into tissue hypoxia than averaged values. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, (296(5)), H1224–H1226. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.00314.2009>.
- Sterman, J. D. (1984). Appropriate summary statistics for evaluating the historical fit of system dynamics models. *Dynamica*. Retrieved from <http://www.systemdynamics.org/conferences/1983/proceed/plenary/sterm203.pdf>
- Sterman, J. D. (2000). Business Dynamics : Systems Thinking and Modeling for a Complex World. *Irwin/McGraw-Hill. Boston, Mass*, 928.
- Sterman, J. D. (2002). All models are wrong: reflections on becoming a systems scientist. *System Dynamics Review*, 18, 501–531. <http://doi.org/10.1002/sdr.261>
- Sterman, J. D. (2006). Learning from Evidence in a Complex World. *American Journal of Public Health*, 96, 505–514. <http://doi.org/10.2105/AJPH.2005.066043>
- Stewart, I. B., & Pickering, R. L. (2007). Effect of prolonged exercise on arterial oxygen saturation in athletes susceptible to exercise-induced hypoxemia. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 17(4), 445–451. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2006.00563.x>
- Stringer, W., Wasserman, K., Casaburi, R., Pórszász, J., Maehara, K., & French, W. (1994). Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 76(4), 1462–1467.
- Stuhmiller, J. H., & Stuhmiller, L. M. (2005). A mathematical model of ventilation response to inhaled carbon monoxide. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 98(6), 2033–2044. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00034.2005>
- Subudhi, A. W., Dimmen, A. C., & Roach, R. C. (2007). Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 103, 177–183. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.01460.2006> [pii] 10.1152/jappphysiol.01460.2006
- Swanson, G. D. (1990). Assembling control models from pulmonary gas exchange dynamics. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 22(1), 80–87. <http://doi.org/10.1249/00005768-199002000-00013>

- Taylor, C. R., & Weibel, E. R. (1981). Design of the mammalian respiratory system. I. Problem and strategy. *Respiration Physiology*. [http://doi.org/10.1016/0034-5687\(81\)90073-6](http://doi.org/10.1016/0034-5687(81)90073-6)
- Thorn, C. E., Matcher, S. J., Meglinski, I. V., & Shore, A. C. (2009). Is mean blood saturation a useful marker of tissue oxygenation? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 296, H1289–H1295. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.01192.2008>
- Tin'kov, A. N., & Aksenov, V. A. (2002). Effects of intermittent hypobaric hypoxia on blood lipid concentrations in male coronary heart disease patients. *High Altitude Medicine & Biology*, 3(3), 277–282. <http://doi.org/10.1089/152702902320604250>
- Townsend, N. E., Gore, C. J., Hahn, A. G., McKenna, M. J., Aughey, R. J., Clark, S. a, ... Chow, C.-M. (2002). Living high-training low increases hypoxic ventilatory response of well-trained endurance athletes. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 93(4), 1498–505. <http://doi.org/10.1152/japplphysiol.00381.2002>
- Tran, T. K., Sailasuta, N., Kreutzer, U., Hurd, R., Chung, Y., Mole, P., ... Jue, T. (1999). Comparative analysis of NMR and NIRS measurements of intracellular PO₂ in human skeletal muscle. *The American Journal of Physiology*, 276(6 Pt 2), R1682–R1690.
- Vinogradova, O. L., Popov, D. V., Tarasova, O. S., Bravyĭ, I. R., Missina, S. S., Bersenev, E. I., & Borovik, a S. (2012). Ergoreflex: the essence and mechanisms. *Aviakosmicheskaja I Ekologicheskaja Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*, 42(1), 5–15. <http://doi.org/10.1134/S0362119712070250>
- Vogiatzis, I., Louvaris, Z., Habazettl, H., Athanasopoulos, D., Andrianopoulos, V., Cherouveim, E., ... Zakynthinos, S. (2011). Frontal cerebral cortex blood flow, oxygen delivery and oxygenation during normoxic and hypoxic exercise in athletes. *J Physiol*, 589, 4027–4039. <http://doi.org/jphysiol.2011.210880> [pii] 10.1113/jphysiol.2011.210880
- Wagner, P. D. (1993). Algebraic analysis of the determinants of VO₂max. *Respir Physiol*, 93, 221–237.
- Wagner, P. D. (1996). A theoretical analysis of factors determining VO₂ MAX at sea level and altitude. *Respir Physiol*, 106, 329–343.
- Wagner, P. D. (2011). Modeling O₂ transport as an integrated system limiting VO₂max. *Comput Methods Programs Biomed*, 101, 109–114.
- Wasserman, K. (1994). Coupling of external to cellular respiration during exercise: the wisdom of the body revisited. *The American Journal of Physiology*, 266(4 Pt 1), E519–E539.
- Wasserman, K., Beaver, W. L., Sun, X. G., & Stringer, W. W. (2011). Arterial H⁺ regulation during exercise in humans. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 178(2), 191–195. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2011.05.018>

- Wasserman, K., Cox, T. A., & Sietsema, K. E. (2014). Ventilatory regulation of arterial H⁺ (pH) during exercise. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 190(1), 142–148. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2013.10.009>
- Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., & Whipp, B. J. (2005). Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiological and clinical applications. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., & Wipp, B. J. (2005). *Physiology of Exercise. Principles of Exercise Testing and Interpretation* (Vol. 4th13:978-). Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins.
- Wasserman, K., & Mcilroy, M. B. (1964). Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *The American Journal of Cardiology*, 14, 844–852. [http://doi.org/10.1016/0002-9149\(64\)90012-8](http://doi.org/10.1016/0002-9149(64)90012-8)
- Wehrlin, J. P., Hallén, J., & Hallen, J. (2006). Linear decrease in .VO₂max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol*, 96(4), 404–412. <http://doi.org/10.1007/s00421-005-0081-9>
- Wellstead, P., Sreenath, S., & Cho, K. (2009). Systems and Control Theory for Medical Systems Biology. In *Handbook of Research on Systems Biology Applications in Medicine*. IGI Global.
- West, J. B. (1986). Lactate during exercise at extreme altitude. *Federation Proceedings*, 45(13), 2953–2957.
- Whipp, B. J., & Ward, S. A. (1990). Physiological determinants of pulmonary gas exchange kinetics during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 22(1), 62–71.
- Whipp, B. J., & Ward, S. A. (1998). Determinants and control of breathing during muscular exercise. *Br J Sports Med*, 32, 199–211.
- Whipp, B. J., & Wasserman, K. (1972). Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. *J Appl Physiol*, 33(3), 351–356.
- Whipp, B. J., & Wasserman, K. (1980). Carotid bodies and ventilatory control dynamics in man. *Fed Proc*, 39, 2668–2673.
- Whipp, B., & Ward, S. (1981). Control of ventilatory dynamics during exercise. *Int J Sports Med*, 1, 146–149.
- WHO, W. H. O. (2010). Global recommendations on physical activity for health. *Geneva: World Health Organization*, 60. <http://doi.org/10.1080/11026480410034349>
- Wilber, R. L., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2007). Effect of hypoxic “Dose” on physiological responses and sea-level performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39, 1590–1599.
- Wilson, D. F., Owen, C. S., & Erecińska, M. (1979). Quantitative dependence of mitochondrial oxidative phosphorylation on oxygen concentration: a mathematical

model. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 195(2), 494–504.
[http://doi.org/10.1016/0003-9861\(79\)90376-X](http://doi.org/10.1016/0003-9861(79)90376-X)

- Wilson, D. F., Owen, C. S., & Holian, A. (1977). Control of mitochondrial respiration: A quantitative evaluation of the roles of cytochrome c and oxygen. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 182(2), 749–762. [http://doi.org/10.1016/0003-9861\(77\)90557-4](http://doi.org/10.1016/0003-9861(77)90557-4)
- Wittenberg, J. B., & Wittenberg, B. A. (2003). Myoglobin function reassessed. *The Journal of Experimental Biology*, 206, 2011–2020.
- Zhou, L., Salem, J. E., Saidel, G. M., Stanley, W. C., & Cabrera, M. E. (2005). Mechanistic model of cardiac energy metabolism predicts localization of glycolysis to cytosolic subdomain during ischemia. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 288(5), H2400–H2411.
<http://doi.org/10.1152/ajpheart.01030.2004>
- Zinker, B. A., Namdaran, K., Wilson, R., Lacy, D. B., & Wasserman, D. H. (1994). Acute adaptation of carbohydrate metabolism to decreased arterial PO₂. *The American Journal of Physiology*, 266(6 Pt 1), E921–E929.
- Zoladz, J. A., Rademaker, A. C., & Sargeant, A. J. (1995). Non-linear relationship between O₂ uptake and power output at high intensities of exercise in humans. *The Journal of Physiology*, 488 (Pt 1, 211–217).

